



الجمهورية العربية السورية

جامعة البعث

كلية الصيدلة

قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية

## دراسة إمكانية التبديل بين المستحضرات الفموية

### لـ "فالسارتان من شركات دوائية مختلفة

دراسة مقدمة لنيل درجة الماجستير في المراقبة الدوائية

إعداد الصيدلانية

رشا سامر هزيم

إشراف

د. هيفاء العلي

مدرّس في كلية الصيدلة

جامعة البعث

٢٠٢٠م - ١٤٤٢هـ

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

## تصريح

أصرح بأن هذا البحث:

"دراسة إمكانية التبديل بين المستحضرات الفموية لـ"فالسارتان" من شركات

دوائية مختلفة "

لم يسبق أن قُبل للحصول على أية شهادة، ولا هو مقدم حالياً للحصول على أي  
شهادة أخرى.

المرشحة

رشا سامر هزيم

## "DECLARATION"

It is declared that this work:

**"Studying the Possibility of Alternating among  
Valsartan oral preparations from Various  
Pharmaceutical Companies "**

Has not been accepted for any degree, and it is not submitted for  
any other degree.

Candidate

Rasha Samer Hazeem

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

## شهادة

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة هو نتيجة بحث علمي قامت به المرشحة  
رشا سامر هزيم، تحت إشراف الدكتورة هيفاء العلي من قسم الكيمياء الصيدلانية  
والمراقبة الدوائية في كلية الصيدلة-جامعة البعث، وأي رجوع إلى بحث آخر في هذا  
الموضوع موثق في هذا النص.

الدكتور المشرف

المرشحة

د. هيفاء العلي

رشا سامر هزيم

## CERTIFICATION

It is hereby certified that this work described in this thesis is the result of Candidate's own investigation by supervision Dr. **Haifaa Al-Ali**, Department of Pharmaceutical Chemistry and Quality Control, Faculty of Pharmacy – Al-Baath University. Any references to other research work have been acknowledged in this text.

Candidate

Supervisor

Rasha Samer Hazeem

Dr. Haifaa Al-Ali

# شكراً

إلى من علمتني أساسيات البحث العلمي والصبر وتابعتني خطوة بخطوة ولم تبخل بالمساعدة والمعلومات من بداية الطريق وحتى إنجاز هذه الرسالة، إلى القدوة والسند والدعم في أوقات الجهد والتعب، إلى من غرست التفاؤل وحب المعرفة والثقة بالنفس جعلتني أفخر بكوني تلميذتها..

دكتورتي العزيزة هيفاء العلي

وأشكر كادر العمل المخبري في المعمل والجامعة الذين قدموا جميع المواد والأجهزة والتسهيلات اللازمة لإنجاز الاختبارات، لكم فائق الاحترام والامتنان.

وأقدم بالشكر للسادة أعضاء لجنة الحكم الذين أغنوا هذا البحث بتوجيهاتهم وملاحظاتهم القيمة وهم:

الدكتور يوسف الأحمد والدكتور ياسر البيطار

لكم فائق الاحترام والمحبة

ولكل من مدّ لي يد العون أو أسدى لي معروفاً

أو قدّم لي نصيحة في سبيل إنجاز هذا البحث فله مني خالص التقدير والشكر

## جدول المحتويات

ملخص البحث .....	10
مبررات البحث وأهميته .....	11
هدف مشروع البحث .....	12
الدراسة النظرية .....	13
الفصل الأول	
مراقبة جودة الأدوية الجنيسة وتقييم التكافؤ الحيوي .....	14
أولاً: مراقبة جودة الأدوية الجنيسة .....	14
مقدمة	
1.1 الأدوية الأصلية والجنيسة .....	14
1.2 المعايير الواجب توافرها في الأدوية الجنيسة للحصول على موافقة FDA .....	15
1.3 مراقبة جودة الأشكال الجرعية الصلبة .....	15
1.4 مفاهيم وتعريف .....	16
ثانياً: تقييم التكافؤ الحيوي .....	18
1.5 دراسات التوافر الحيوي والتكافؤ الحيوي .....	18
1.5.1 الدراسات في المختبر: اختبار الانحلال .....	18
1.5.2 الدراسات على المتطوعين .....	19
1.5.3 نظام تصنيف الصيدلة الحيوية (BCS) .....	20
1.5.3.1 تقسيم الأدوية بحسب نظام (BCS) .....	20
1.5.3.2 دراسات التنازل أو الإعفاء الحيوي .....	21
1.5.3.3 الترابط في المختبر - عند الأحياء (IVIVC) .....	21
1.5.4 طرائق مقارنة مرتسمات الانحلال في المختبر .....	22

## الفصل الثاني

24	الفالسارتان والدراسات المرجعية على أشكاله الصيدلانية الفموية .....
24	2.1 حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs) والفالسارتان .....
25	2.2 الفالسارتان دوائياً وعلاجياً .....
25	2.2.1 آلية التأثير .....
25	2.2.2 الاستطبابات ومضادات الاستطباب والتصنيف الدوائي .....
25	2.2.3 التداخلات الدوائية والتأثيرات الجانبية والجرعة .....
26	2.3 خصائص الفالسارتان الفيزيوكيميائية .....
27	2.3.1 تصنيف الفالسارتان في نظام (BCS) .....
27	2.4 الحرائك الدوائية .....
28	2.5 الأشكال الصيدلانية الجرعية للفالسارتان .....
28	2.6 الدراسات المرجعية على الفالسارتان .....
28	2.6.1 الدراسات السابقة على بدائل الفالسارتان .....
30	2.6.2 دراسات حول الطرائق التحليلية المتبعة في مقايضة الفالسارتان .....
31	2.6.3 دراسات حول تقييم انحلالية الفالسارتان .....
32	الدراسة العملية

## الفصل الثالث

33	المواد والأجهزة والطرائق .....
33	3.1 المواد .....
34	3.2 الأجهزة والأدوات .....
34	3.3 الطرائق .....
35	3.3.1 تحضير الطور المتحرك المستخدم أثناء المقايضة ب HPLC .....

35.....	3.3.2 تحضير وسط الانحلال
35.....	3.3.3 الاختبارات المجراة على بدائل الفالسارتان الفموية
35 .....	3.3.3.1 اختبار المظهر الخارجي
36 .....	3.3.3.2 اختبار تجانس الوزن
37 .....	3.3.3.3 تحديد الأبعاد
37 .....	3.3.3.4 اختبارات المقاومة الميكانيكية
37 .....	3.3.3.4.1 اختبار القساوة
38 .....	3.3.3.4.2 اختبار الهشاشة
39 .....	3.3.3.5 اختبار التفتت
39 .....	3.3.3.6 اختبار تجانس الوحدات الجرعية
40 .....	3.3.3.6.1 تحضير العينات وحساب المحتوى الإفرادى للوحدات الجرعية
41 .....	3.3.3.7 اختبار المقايسة
41 .....	3.3.3.7.1 المقايسة باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC)
42 .....	3.3.3.7.2 المقايسة باستخدام طريقة مطيافية الأشعة فوق البنفسجية (UV)
44 .....	3.3.3.8 اختبار الانحلال
46 .....	3.3.3.8.1 مقارنة مخططات الانحلال في المختبر لبدايل الفالسارتان
46 .....	3.3.3.9 الطرائق الإحصائية
	الفصل الرابع
48 .....	النتائج والمناقشة
48 .....	4.1 نتائج اختبار المظهر الخارجي
49 .....	4.2 نتائج اختبار تجانس الوزن
51 .....	4.3 نتائج تحديد أبعاد المضغوطات والكبسولات

4.4	نتائج اختبارات المقاومة الميكانيكية .....	52
4.5	نتائج اختبار التفتت .....	54
4.6	نتائج اختبار تجانس الوحدات الجرعية .....	55
4.7	نتائج اختبار المقايسة .....	57
4.7.1	نتائج المقايسة وفق طريقة HPLC .....	57
4.7.2	نتائج المقايسة وفق مطيافية الأشعة فوق البنفسجية .....	60
4.7.3	مقارنة الطريقتين المتبعتين في مقايسة الفالسارتان .....	62
4.8	نتائج اختبار الانحلال .....	63
4.8.1	نتائج مقارنة مخططات الانحلال في المختبر لبدائل الفالسارتان الفموية .....	66
4.9	مقارنة إحصائية بين المضغوطات والكبسولات بحسب نتائج أهم الاختبارات الفيزيوكيميائية .....	67
	الخلاصة .....	69
	التوصيات والمقترحات .....	70
	المراجع .....	71
	الملاحق .....	84



## قائمة الاختصارات

ACEIs	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors	مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين
ANOVA	Analysis of Variance One Day	تحليل التباين وحيد الاتجاه
API	Active Pharmaceutical Ingredient	المكون الدوائي الفعال
AT1	Angiotensin II type 1	الأنجيوتنسين II نمط 1
AUC	Area Under Curve	المساحة تحت المنحني
AV	Acceptance Value	قيمة القبول
Avg	Average	المتوسط
BA	Bioavailability	التوافر الحيوي
BB	Beta Blockers	حاصرات بيتا
BE	Bioequivalence	التكافؤ الحيوي
BCS	Biopharmaceutical Classification System	نظام تصنيف الصيدلة الحيوية
BP	British Pharmacopeia	دستور الأدوية البريطاني
CCBs	Calcium Channel Blockers	حاصرات قنوات الكالسيوم
Cmax	The maximum Blood concentration	التركيز البلازمي الأعظمي
Cp	Concentration Plasma	التركيز الدموي
CVDs	Cardiovascular Diseases	الأمراض القلبية الوعائية
f1	Dissimilarity factor	عامل الاختلاف
f2	Similarity factor	عامل التشابه
FDA	Food and Drug Administration	منظمة الغذاء والدواء
GI	Gastrointestinal	المعدي المعوي
GMP	Good Manufacturing Practices	الممارسات التصنيعية الجيدة
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء
ICH	International Conference on Harmonization	المؤتمر الدولي المعني بالتنسيق
IVIVC	In-vitro In-vivo Correlation	الترابط في المختبر-عند الأحياء
kp	Kilopound	كيلوباوند واحدة لقياس القساوة
LADME	Liberation, Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination (Excretion)	اختصار للعمليات: تحرر, امتصاص, توزع, استقلاب, إخراج (إفراغ)
LOD	Limit of Detection	حد الكشف الكيفي
LOQ	Limit of Quantification	حد الكشف الكمي
LSD	Least Significant Difference	الفروق الأقل معنوية
NDMA	N-nitrosodimethylamine	نتروزو ثنائي ميثيل أمين (الشائبة)
PD	Percentage Deviation	انحراف وزن العينة عن الوزن الوسطي
Q%	The amount of dissolved active ingredient	كمية المادة الفعالة المنحلة
QA	Quality Assurance	ضمان الجودة
RP-HPLC	Reverse Phase- HPLC	كروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء ذات

		الطور العكوس
RSD	Relative Standard Deviation	الانحراف المعياري النسبي
Rt	Retention time	زمن الاحتباس
SPSS 23	Statistical Package for Social Sciences	المجمع الإحصائي للعلوم الاجتماعية
SD	Standard Deviation	الانحراف المعياري
S.N	Sample Number	رقم العينة
USP	United State Pharmacopeia	دستور الأدوية الأمريكي
UV	Ultraviolet	الأشعة فوق البنفسجية
W	Weight	وزن العينة
WHO	World Health Organization	منظمة الصحة العالمية

## قائمة الأشكال

رقم الشكل	عنوان الشكل	الصفحة
1	منحني التراكيز البلازمية بدلالة الزمن	16
2	منحني التراكيز البلازمية $C_p$ عند كل زمن سحب للعينة $t^*$	19
3	تصنيف الأدوية بحسب BCS	21
4	IVIVC المتوقع للأدوية بحسب تصنيف BCS	22
5	مقارنة مطاوعة المرضى للزمر الدوائية الخافضة للضغط	24
6	الصيغة الكيميائية التفصيلية للفالسارتان	26
7	وعاء جهاز المجداف	45
8	جهاز المجداف	45
9	نتائج تجانس الوزن لمضغوطات A1 ومضغوطات المستحضر العالمي	50
10	نتائج تجانس الوزن لكبسولات E1 ومضغوطات المستحضر العالمي	51
11	نتائج اختبار التفقت لبدايل الفالسارتان	55
12	محتوى الفالسارتان الإفرادي (%) في المضغوطات والكبسولات المدروسة	56
13	قيم القبول AV الخاصة باختبار تجانس الوحدات الجرعية لبدايل الفالسارتان	56
14	الكروماتوغرام الخاص بملاءمة النظام	58
15	محتوى الفالسارتان % في البدايل الصيدلانية (بحسب HPLC)	60
16	السلسلة العيارية للفالسارتان	60
17	نتائج مقايضة بدائل الفالسارتان (بحسب مطيافية UV)	62
18	نتائج مقايضة الفالسارتان وفق طريقتي HPLC و UV	63
19	مرتسمات انحلال بدائل الفالسارتان والمستحضر العالمي	65
20	قيم $f_1$ و $f_2$ لجميع التحضيرات في نهاية الاختبار	66
21	مقارنة مضغوطات A مع كبسولات الشركات الأخرى	67
22	مقارنة مضغوطات B مع كبسولات الشركات الأخرى	67
23	مقارنة مضغوطات الشركات فيما بينها	68
24	مقارنة كبسولات الشركات فيما بينها	68

## قائمة الجداول

رقم الجدول	عنوان الجدول	الصفحة
1	السواغات الموجودة في كبسولات ومضغوطات الديوفان	33
2	انحرافات المضغوطات عن الوزن الوسطي حسب (PB)	36
3	انحرافات الكبسولات عن الوزن الوسطي (PB)	36
4	شروط الكروماتوغرافيا الدستورية والمستخدم	41
5	شروط اختبار الانحلال المطبقة على بدائل الفالسارتان الفموية	44
6	قيم Q% وحدود القبول المسموحة	46
7	الاختبارات الإحصائية المستخدمة	47
8	نتائج اختبار المظهر الخارجي لمضغوطات وكبسولات الفالسارتان	48
9	نتائج اختبار تجانس الوزن لمضغوطات وكبسولات الفالسارتان	50
10	نتائج تحديد أبعاد المضغوطات لجميع التحضيرات المدروسة	51
11	نتائج تحديد أبعاد الكبسولات لجميع التحضيرات المدروسة	52
12	نتائج اختبارات المقاومة الميكانيكية للمضغوطات المدروسة	53
13	نتائج اختبار الهشاشة للكبسولات المدروسة	53
14	نتائج اختبار تجانس الوحدات الجرعية لبدائل الفالسارتان	55
15	نتائج ملائمة النظام الكروماتوغرافي للطريقة المستخدمة	58
16	نتائج مقايضة بدائل الفالسارتان وفق طريقة HPLC	59
17	نتائج دقة طريقة مطيافية UV	61
18	نتائج مقايضة مستحضرات الفالسارتان وفق طريقة مطيافية UV	61
19	متوسط قيم Q% لكافة تحضيرات الفالسارتان خلال فواصل زمنية متساوية	64

## قائمة الملاحق

الصفحة	عنوان الملحق	رقم الملحق
84	نتائج اختبار تجانس الوزن لعينات المستحضر العالمي (Diovan®)	1
85	نتائج اختبار تجانس الوزن للعينات من الشركة A	2
86	نتائج اختبار تجانس الوزن للعينات من الشركة B	3
87	نتائج اختبار تجانس الوزن للعينات من الشركة C	4
88	نتائج اختبار تجانس الوزن للعينات من الشركة D	5
89	نتائج اختبار تجانس الوزن للعينات من الشركة E	6
90	الدراسة الإحصائية لإتساق التحضيرات وتوافقها ضمن الشركة الواحدة من خلال نتائج الاختبارات	7
92	مقارنة إحصائية لمدى التشابه بين المستحضرات المحلية والدواء المرجعي من خلال نتائج اختبار تجانس الوحدات الجرعية	8
95	نتائج التحليل الإحصائي باستخدام T لمقارنة طرق مقايسة الفالسارتان	9
96	مخططات النسبة المتحررة من بدائل الفالسارتان عند كل فاصل زمني	10
98	نتائج التحليل الإحصائي لاختبار الانحلال	11
106	المقارنة الإحصائية بين المضغوطات والكبسولات من خلال نتائج أهم الاختبارات الفيزيوكيميائية	12
109	معلومات عن الشائبة NDMA	13

## ملخص البحث

توقفت العديد من المعامل الدوائية السورية عن الإنتاج في الفترة بين العامين 2011 و 2020 مما دفع المرضى إلى استبدال أدويتهم بأدوية أخرى، وتعد الأدوية ذات الاستخدام طويل الأمد مثل الأدوية الخافضة لضغط الدم من أكثر الزمر المتأثرة بهذه المشكلة، ومنها دواء الفالسارتان المسوّق محلياً كبدايل صيدلانية على شكل مضغوطات ومحافظ (كبسولات).

يهدف هذا البحث إلى دراسة التكافؤ الحيوي لمستحضرات فالسارتان الفموية من خلال إجراء الفحوص في المختبر *in vitro* ومقارنتها مع الدواء المرجعي (Diovan®).

حققت بدائل فالسارتان المدروسة خصائص فيزيوكيميائية موافقة للمعايير الدستورية. وأكد اختبار الانحلال والمقايضة تفوق المضغوطات على الكبسولات، مما يدل على أفضلية تحضير الفالسارتان ضمن مضغوطات ملبسة بالفيلم.

أجريت مقارنة محتوى الفالسارتان وفق طريقة دستورية معدلة (HPLC) وتمت مقارنتها باستخدام طريقة مطيافية الأشعة فوق البنفسجية (UV)، حيث بينت هذه الدراسة تقارباً في نتائج كلتا الطريقتين وعدم وجود فروق هامة إحصائية فيما بينها، مما يوضح إمكانية استخدام طريقة مطيافية UV كطريقة بسيطة وسريعة وأقل كلفة في تعيين محتوى الفالسارتان ضمن أشكاله الصيدلانية.

في نهاية هذه الدراسة لا يمكن الجزم بإمكانية التبديل بين أشكال الفالسارتان الفموية نظراً للاختلافات في نتائج الاختبارات الفيزيوكيميائية فيما بينها، بالإضافة إلى عدم تحقيقها لمتطلبات التنازل الحيوي ونظام التصنيف الصيدلاني الحيوي، مما يؤكد على ضرورة إجراء دراسات التكافؤ الحيوي في الجسم الحي *in vivo*.

## مبررات البحث وأهميته

تأثرت الكثير من الصناعات وخاصة الصناعة الدوائية خلال فترة الحرب من عام 2011 إلى 2020، حيث شهدت السوق الدوائية السورية على إثر ذلك عدم توفر العديد من المستحضرات الدوائية لاسيما الأدوية التي تؤخذ لفترة زمنية طويلة مثل الأدوية الخافضة لضغط الدم وأدوية الشحوم والسكري وغيرها... ولجوء المرضى إلى استبدال أدويتهم بأدوية مشابهة بالتركيب الكيميائي من شركات دوائية أخرى. فمن هنا تأتي مبررات هذا البحث في دراسة البدائل الصيدلانية لدواء الفالسارتان المأخوذة من شركات دوائية مختلفة.

- درست بدائل الفالسارتان في هذا البحث لكونه من الأدوية ذات الاستخدام طويل الأمد في علاج ارتفاع ضغط الدم، وغالباً ما نجد صعوبة باستبدالها خصوصاً عند المرضى كبار السن.

- بالإضافة إلى ذلك، يتواجد الفالسارتان في السوق المحلية بشكلين صيدلانيين هما المضغوطات والكبسولات. ومن الممكن أن يدل إنتاج مستحضرات عديدة من نفس المادة الدوائية على اختلافات إما في مصدر المادة الأولية أو المواد الداخلة في التصنيع والسواغات أو طرائق التصنيع والتحضير الصيدلانية، مما قد يؤثر في الخصائص الفيزيائية والكيميائية لهذه المنتجات.

- ويمثل الفالسارتان حالة خاصة تتعلق بسلوك تحرره وانحلاليته المائية الضعيفة والمعتمدة على قيمة pH والتي قد تؤثر في توافره الحيوي، لذلك فمن المهم معرفة إن كانت بدائله الصيدلانية ستحقق التكافؤ الصيدلاني والحيوي.

- ومن الملاحظ أيضاً عدم وجود أبحاث ودراسات علمية حول البدائل الصيدلانية في سورية قادرة على تقييم إمكانية التبدل بين المشابهات التجارية عموماً ومستحضرات الفالسارتان خصوصاً.

## هدف مشروع البحث

تهدف هذه الدراسة إلى:

- تقييم جودة بدائل فالسارتان الفموية المحلية (مضغوطات وكبسولات) ومطابقتها للمعايير الدستورية من خلال مقارنتها مع الدواء المرجعي DIOVAN®.
- دراسة التكافؤ الحيوي لهذه المستحضرات من خلال إجراء الفحوص في المختبر *in-vitro*.
- تقييم إمكانية التبديل بين هذه المستحضرات من الشركات المختلفة المتوفرة في السوق المحلية خلال فترة الأزمة.
- تقييم مدى اتساق الإنتاج والتوافق بين التحضيرات ضمن الشركة الواحدة لأنها من المعايير الهامة حسب FDA.
- إجراء مقايسة محتوى الفالسارتان ضمن أشكاله الصيدلانية وفق طريقتين تحليليتين ومقارنة نتائجهما بهدف اقتراح الطريقة الأفضل من حيث الفعالية والسرعة والتكلفة.
- مقارنة جودة البدائل الصيدلانية وانتقاء الشكل الصيدلاني الفموي الأكثر جودةً لدواء الفالسارتان.



الدراسة النظرية

**Theoretical Study**

## الفصل الأول

### مراقبة جودة الأدوية الجينية وتقييم التكافؤ الحيوي

### Quality Control of Generic Drugs & Assessing Bioequivalence

### أولاً: مراقبة جودة الأدوية الجينية Quality Control of Generic Drugs

#### مقدمة:

يعتبر إنتاج المستحضرات الدوائية تنويجاً لعمل سنوات طويلة من التطوير وإجراء الاختبارات والتجارب على الحيوانات والإنسان. ويسمى المنتج الذي يتم تصنيعه من قبل الشركة المبتكرة (هي التي طورت المادة الفعالة) ويحمل براءة اختراع Patent Right بالمنتج الأصيل Brand Product. فإذا أرادت شركة ما تصنيع دواء مقلّد أو جنيس (generic)، إمّا أن تقوم هذه الشركة بشراء براءة الاختراع من الشركة المصنعة (غالباً في الفترات الأخيرة قبل انقضاء فترة حماية المادة الفعالة)، أو قد تنتظر انتهاء فترة حماية الاختراع لتصبح بعدها المادة الفعالة مشاعة للبيع أو الشراء، فتشتريها وتصنّع منها أشكالاً صيدلانية هي الأدوية الجينية (Generics) [1].

#### 1.1 الأدوية الأصلية والجينية Brand and Generic Drugs

يعرّف الدواء الأصيل Brand-name drug على أنّه الدواء صاحب العلامة التجارية والذي تم طرحه في السوق الدوائية من قبل الشركة المخترعة التي أنفقت أموالاً طائلة على اكتشافه وتطويره وتسويقه، وتمتلك هذه الشركة الحق الحصري بتصنيعه وبيعه حتى انتهاء فترة براءة الاختراع [2].

أمّا الدواء الجينيس Generic drug هو الدواء المصمم ليكون مطابقاً للدواء الأصيل الموافق عليه من حيث المكون الفعال والشكل الجرعي والمأمونية وكمية المادة الفعالة (potency) وطريق الإعطاء والجودة، ويمتلك نفس خصائص الأداء ونفس آلية التأثير وبالتالي لديه نفس التأثيرات العلاجية والتأثيرات الجانبية [2,3].

يختلف الدواء الجينيس عن الدواء الأصيل بالشكل والتسمية واللون والحجم، كما يمكن أن يختلف بالمكونات غير الفعالة والسواغات المستخدمة في الصياغة. والدواء الجينيس أقل كلفة من الأصيل كونه لا يخضع لمراحل التجارب والدراسات السريرية والدراسات على حيوانات التجربة التي تطبق على الدواء الأصيل لإثبات فعاليته ومأمونيته، لكن هذا لا يعني بالضرورة انخفاضاً في الجودة [2,4]. لذلك تفرض FDA مجموعة من المعايير على الشركات المصنعة للأدوية للحصول على موافقتها لتسويق المنتجات الجينية.

## 1.2 المعايير الواجب توافرها في الأدوية الجنيسة للحصول على موافقة FDA

- أن يكون الدواء الجنيس مكافئاً صيدلانياً وحيوياً للدواء الأصيل.
  - أن يحتوي المكون الفعال نفسه في الدواء الأصيل وبنفس الكمية ولكن يسمح باختلاف المكونات غير الفعالة.
  - أن تجري عليها دراسات ثبات تقدم لمنظمة الغذاء والدواء لتقييمها.
  - أن يتم تصنيعها تحت نفس معايير الجودة الصارمة التي خضع لها الدواء الأصيل.
  - أن تكون الشركة المصنعة قادرة على تصنيع الدواء باتساق consistency
  - يجب تقديم المعلومات حول الحاويات لأن جودة الدواء يمكن أن تتأثر إذا كانت الحاوية غير مناسبة, و يجب على منظمة الغذاء والدواء تقييم هذه المعلومات [4,5].
- قد يقوم المصنع بتغييرات على المنتج الدوائي الجنيس أو الجديد بعد الموافقة على تسويقه. وقد تتضمن هذه التغييرات تغييراً في المكون الدوائي الفعال (Active Pharmaceutical Ingredient) (API), تغييرات في عمليات التصنيع أو موقع التصنيع, تغيير في الصيغة, توسيع نطاق عملية التصنيع scale-up أو زيادة في حجم تحضيرية المنتج الدوائي وغيرها. لذلك من المهم تقييم فيما إذا كان لهذا التغيير إمكانية إحداث تأثير معاكس على الذاتية, الجودة, النقاوة, أو فعالية المنتج الدوائي حيث من الممكن أن تؤثر هذه العوامل في مأمونية أو فعالية المنتج الدوائي. لذا يجب أن يتم إعلام FDA عندما يقوم المصنع بأي تغيير على منتج موافق عليه [6]. وهنا لابد من إجراء اختبارات مراقبة الجودة على الأدوية الجنيسة للتأكد من تحقيقها لهذه المعايير, ولضمان أن المنتجات قابلة للتبديل مع الدواء الأصيل.

## 1.3 مراقبة جودة الأشكال الجرعية الصلبة

تطبق مجموعة من الاختبارات والفحوص على المستحضرات الجنيسة لتقييم الخصائص الفيزيوكيميائية. ومن أهم الأشكال الجرعية الصلبة الفموية المفضلة والمقبولة لدى المرضى هي المضغوطات والكبسولات, بحيث تقسم الاختبارات المطبقة عليها إلى نوعين:

- الاختبارات المعتمدة أثناء تطوير الشكل الصيدلاني لكنها لا تملك قيمةً دستورية محددة تعرف ب (Non-compendial tests) وتشمل: اختبارات الهشاشة والقساوة وتحديد الأبعاد.
- الاختبارات الدستورية المعتمدة والموصوفة في دساتير الأدوية مثل دستور الأدوية الأمريكي USP (United State Pharmacopeia) ودستور الأدوية البريطاني BP (British Pharmacopeia) وتعرف ب (Compendial tests) أو بالاختبارات الرسمية (official tests) وتشمل: اختبارات تجانس الوزن, تجانس الوحدات الجرعية, اختبار المقايسة, اختبارات التفكك والانحلال. حيث تعتبر اختبارات المقايسة والانحلال من أهم الاختبارات في تقييم جودة الأدوية الجنيسة ومقارنة مدى التشابه في الخصائص الفيزيوكيميائية بين الدواء المحلي والمرجعي [14].

## 1.4 مفاهيم وتعريف

يتم إجراء اختبارات تجانس الوحدات الجرعية ومقايضة المادة الفعالة لتقييم جودة الأشكال الجنيصة. ولكن لا يكفي أن تكون نسبة المادة الفعالة متطابقة فيما بينها, بل يتم الاعتماد أيضاً على دراسات الانحلال للتأكد على الكمية المنحلة منها بمرور الزمن. لذلك سيتم توضيح بعض مفاهيم والصيغة الحيوية المتعلقة بالتوافر والتكافؤ الحيوي المستخدمة ضمن هذا السياق من خلال مجموعة من التعاريف التالية:

### 1.4.1 التوافر الحيوي (BA) Bioavailability

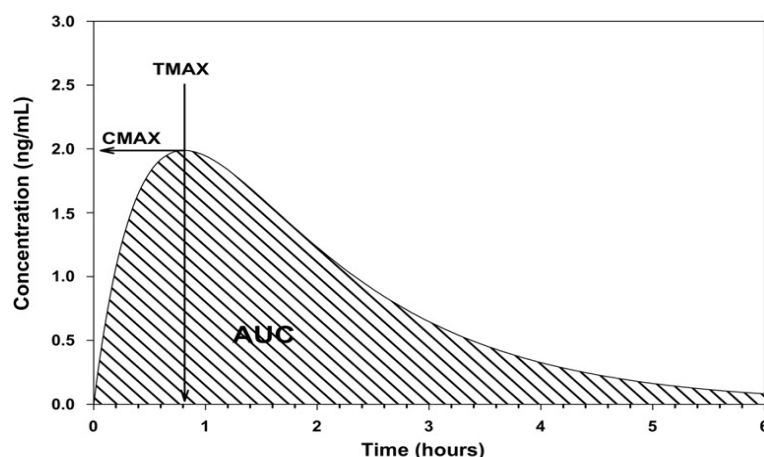
يمر الدواء بمراحل عديدة ليصل إلى مكان التأثير ويعطي تأثيره العلاجي, ويمكن اختصار هذه العمليات بالعبارة (LADME) system وتعني:

Liberation : تحرر أو إطلاق release المادة الدوائية من السواغ.

A : Absorption الامتصاص, D : Distribution التوزيع, M : Metabolism الاستقلاب, E :

Elimination أو Excretion الإطراح (الإفراغ) [8].

في البداية كان يطلق على مفهوم التوافر الحيوي اسم التوافر الفيزيولوجي الذي يعبر عن توافر المادة الدوائية في موقع التأثير, لكن لهذا التعريف بعض المشاكل مثل صعوبة معايرة المادة الفعالة في مكان التأثير, لذلك وضعت الـ FDA تعريفاً جديداً يعبر عن معدل ومدى امتصاص الجزء أو المكون الفعال API من المنتج الدوائي وتوافره في الدوران الجهازى دون أن يطرأ عليه أي تغيير. يعتمد التوافر الحيوي لمادة دوائية على المقدار والسرعة التي تصل فيه هذه المادة إلى الدورة الدموية وبالتالي إلى مكان التأثير, أي أنه يعتمد على قيم التركيز البلازمي الأعظمي  $C_{max}$  والمساحة الكلية تحت منحنى التراكيز البلازمية مع الزمن (AUC (Area Under Curve) [9,10], يبين الشكل (1) مفهومي  $C_{max}$  و AUC من خلال منحنى التراكيز البلازمية مقابل الزمن.



الشكل (1): منحنى التراكيز البلازمية بدلالة الزمن

#### 1.4.2 المكافئات الكيميائية Chemical equivalents

هي منتجات دوائية تحتوي المكون الفعال نفسه (نفس الملح ونفس الأستر) بالكمية نفسها وتعطى بطريق الإيتاء نفسه.

#### 1.4.3 المكافئات الصيدلانية Pharmaceutical equivalents

هي منتجات دوائية تحتوي نفس المكون الفعال وبالكمية نفسها وطريق الإيتاء نفسه وب نفس الشكل الصيدلاني الجرعي, لكن يمكن أن تختلف في بعض الخصائص مثل السواغات والمكونات غير الفعالة أو مواد التعبئة أو زمن انتهاء الصلاحية [10].

#### 1.4.4 التكافؤ الحيوي Bioequivalence (BE)

يعني غياب أي اختلاف معنوي في معدل أو مدى توافر المكون الفعال عند موقع عمل الدواء, وذلك عندما يعطى بنفس الجرعة المولية تحت شروط مشابهة ضمن دراسة مصممة بشكل مناسب [11].

#### 1.4.5 المكافئات العلاجية Therapeutic equivalence

يكون المنتجان الصيدلانيان متكافئين علاجياً عندما يكونان متكافئين صيدلانياً وحيوياً ويعطيان الأثر السريري نفسه أي الفعالية العلاجية المطلوبة ومرتسم الأمان safety profile [6].

#### 1.4.6 البدائل الصيدلانية Pharmaceutical Alternatives

هي مستحضرات صيدلانية تحوي الجزء العلاجي نفسه أو الطليعة العلاجية وتعطى ضمن نفس طريق الإيتاء لكن قد تختلف في النقاط التالية:

اختلاف الكمية (strength), اختلاف الشكل الكيميائي (ملح أو أستر), اختلاف الشكل الصيدلاني ضمن طريق الإعطاء نفسه (مضغوطات وكبسولات مثلاً), أو اختلاف سلوك التحرر (معدلة التحرر والمنتجات التقليدية) [6].

## ثانياً: تقييم التكافؤ الحيوي Assessing Bioequivalence

قد تختلف الأشكال الجنيصة في توافرها الحيوي عن الدواء الأصيل على الرغم من احتوائها على نفس جزيء الدواء الفعال, لذلك يتم تطبيق دراسات التكافؤ الحيوي على هذه المستحضرات لأنّ فعالية الدواء ترتبط بالمادة الفعالة من جهة وبطريقة تصنيع الدواء والمواد والسواغات المضافة له من جهة أخرى.

### **1.5 دراسات التوافر الحيوي والتكافؤ الحيوي BA/BE**

تعتبر دراسات التوافر الحيوي/ التكافؤ الحيوي BA/BE عن دراسات الحرائك الدوائية, والتي تقاس للتعبير عن تحرر المادة الفعالة من المنتج الدوائي في الدوران الجهازي, وتجرى بشكل روتيني بهدف تطوير وتقييم المنتج الصيدلاني وذلك بالنسبة للأدوية الجنيصة والأدوية المبتكرة.

تعتمد طرائق تقييم التكافؤ الحيوي المطبقة على الأدوية الجنيصة على إجراء دراسات في المختبر *in vitro* المتمثلة باختبار الانحلال, ودراسات على متطوعين في الجسم الحي *in vivo*. حيث يتم وضع دراسة دقيقة للخطة المتبعة في تصميم وتنفيذ دراسات التوافر أو التكافؤ الحيوي لأي دواء, ويتم اختيار صيغة مرجعية (عادة يستخدم الدواء الأصيل) لمقارنتها مع باقي الصيغ المدروسة (الأدوية الجنيصة) ويجب أن تعطى بنفس طريق الإعطاء [12,13].

#### **1.5.1 الدراسات في المختبر *In vitro* studies : اختبار الانحلال Dissolution test**

يعد اختبار الانحلال أحد عوامل تقييم جودة (QC) الشكل الصيدلاني وضمان تماثل التحضيرات فيما بينها, والتحقق من الاتساق بين المنتجات, وتقييم ثباتية المادة الفعالة ومدى تخرّبها في الشكل الصيدلاني, وضمان استمرار الجودة بعد حدوث تغييرات في الصيغة أو عملية التصنيع. حيث إنه يستخدم لتوقع أداء معظم المنتجات عند الأحياء فمثلاً يمكن من خلاله توقع انحلال وامتصاص المواد المحبة للدهن والمركبات ضعيفة الذوبان [14].

إنّ اختبار الانحلال مهم أيضاً في تطوير الصيغ الصيدلانية الجديدة للشكل الصيدلاني. حيث يقدم اختبار الانحلال المناسب معلومات قيمة أثناء تطوير الصيغ (مثل اختيار الملح المناسب والسواغات ...), ويعكس تأثير التغييرات في الصيغة (كتأثير السواغات) وعملية التصنيع والخواص الفيزيائية والكيميائية للمادة الدوائية على معدل ذوبان الدواء وبالتالي على توافره الحيوي [15].

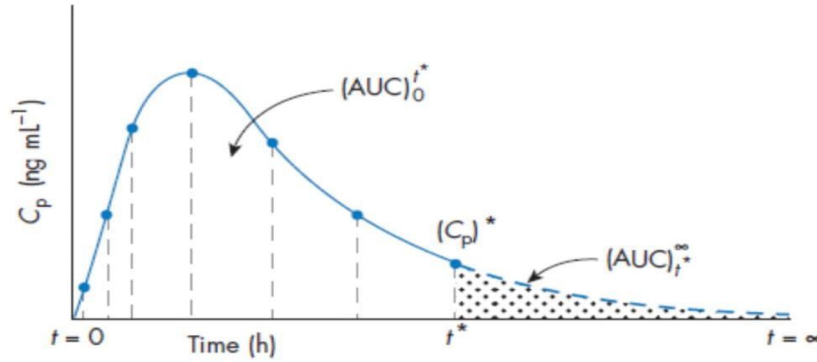
وبفقد اختبار الانحلال أيضاً للتنبؤ بالتكافؤ الحيوي والتكافؤ العلاجي للمستحضر الأصيل (أو المرجعي R) والمستحضر الجنيص (أو المختبر T) وذلك من خلال إجراء مقارنة سلوك انحلال كلا المستحضرين المرجعي والمختبر عند كل نقطة زمنية باستخدام طرائق مختلفة [16].

لذلك يعتبر اختبار الانحلال من الطرائق المهمة لدراسة وتقييم التوافر الحيوي في المختبر *in vitro* [1], مما يوضح أهمية دراسة تحرر الأشكال الجرعية والعوامل التي تتحكم بانحلالها وذلك بهدف مراقبة جودتها والحكم على إمكانية تبديلها. حيث تتعلق هذه العوامل بالخصائص الفيزيوكيميائية للمادة الدوائية (مثل

انحلاليتها وحجم جسيماتها...), كما تؤثر صياغة المنتج الدوائي وطريقة تحضيره والمواد والسواغات الداخلة في تركيبه على معدل ذوبانه وذلك من خلال تأثيرها المباشر على الدواء أو من خلال تعديل وسط ذوبانه, فمثلاً تزيد العوامل الفعالة على السطح من معدل الذوبان عند استخدامها بتركيزات منخفضة, كما تعتبر تقنية المبعثرات الصلبة من الطرائق المتبعة في تحسين انحلالية الأدوية ضعيفة الانحلال في الماء [17,18].

### 1.5.2 الدراسات على المتطوعين *in vivo*:

تجرى دراسات BA/BE على مجموعة من الأشخاص الأصحاء, حيث يتم إعطاء الشكل الجرعي المراد اختباره بنفس الجرعة المولية وعند نفس الفترة الزمنية للأشخاص المشاركين [19], ثم يتم سحب عينات الدم على فترات زمنية مختلفة  $t^*$  لقياس مدى توافر الدواء في مجرى الدم عند كل فترة زمنية  $AUC_0^*$ . ويتم تمثيل التراكيز الدموية  $C_p$  بيانياً مع الزمن لتعكس تحرر الدواء من الشكل الصيدلاني [20] كما هو مبين في الشكل (2). ويتم تحليل البيانات التي نحصل عليها لكل من المستحضرين المرجعي والمختبر باستخدام الطرائق الإحصائية لتأكيد غياب الفروق الإحصائية في معدل ومدى امتصاص المادة الفعالة من خلال تقييم المتثابتات ( $C_{max}$  و  $AUC$ ) [6].



الشكل (2): منحنى التراكيز البلازمية  $C_p$  عند كل زمن سحب للعينة  $t^*$

- يعتبر تصميم التصالب (التبادلي) Cross-over design من أهم التصميمات المستخدمة في دراسات BA/BE بحيث يتلقى فيه كل متطوع كلا الدوائين المرجعي والمختبر. ويتميز هذا التصميم بانخفاض عدد المشاركين في الدراسة, وبإنقاص التفاوت في النتائج إلى أقل ما يمكن, كما أنه يمنع التحيز في البيانات وذلك من خلال تبديل الترتيب الذي يعطى به الدواء فلا يحصل نفس المتطوع على نفس الدواء في نفس اليوم ونفس الترتيب [19-21]

- ويستخدم أيضاً التصميم المتوازي Parallel design في دراسات BA/BE من أجل المنتجات الدوائية التي تحوي مكونات ذات عمر نصفي طويل أو ذات تحرر بطيء على مدى أسابيع أو أشهر. ولكن في هذه الحالة يكون التفاوت في النتائج في حدوده العليا وذلك لأن الأشخاص الذين أخذوا المستحضر الأول لم

يأخذوا الثاني وبالعكس, كما أنَّ الاختلافات بين المتطوعين ستكون كبيرة من حيث الوزن, العمر, وطريقة استقلاب الدواء. لذلك فإن تصميم التسالاب أفضل من المتوازي وله مصدوقية أعلى [13].

### 1.5.3 نظام تصنيف الصيدلة الحيوية (BCS) Biopharmaceutical Classification System

تحتاج دراسات التوافر الحيوي *in vivo* إلى بروتوكول معين ودراسة دقيقة على المتطوعين قد تكون مكلفة وتستغرق وقتاً طويلاً لذلك يمكن في بعض الحالات الاعتماد على اختبار الانحلال لاتخاذ القرار فيما إذا كانت المنتجات الصيدلانية متكافئة حيويًا بدلاً من إجراء دراسات توافر حيوي. أو بمعنى آخر يمكن إجراء دراسات التنازل عن دراسات التوافر الحيوي عند الأحياء أو ما يسمى ب (Biowaiver studies), حيث تعتمد هذه الدراسات على نظام تصنيف الصيدلة الحيوية (Biopharmaceutical Classification System) (BCS) إلى جانب اختبار الانحلال *in vitro* [9,22].

#### 1.5.3.1 تقسيم الأدوية بحسب نظام (BCS)

يعتمد امتصاص الدواء من الشكل الجرعي الصلب بعد الإعطاء الفموي على: تحرر المادة الدوائية وانحلالها تحت الشروط الفيزيولوجية ونفوذيتها عبر السبيل المعدي المعوي [1]. لذلك تم وضع نظام تصنيف الصيدلة الحيوية BCS وهو نموذج تجريبي يعتمد على تصنيف المواد الدوائية بناءً على ذوبانيتها المائية (aqueous solubility) ونفوذيتها عبر الأغشية المعوية (intestinal permeability), وذلك لأنها المعاملات الأساسية المتحكم بمعدل امتصاص الأدوية الفموية [9].

يتم تصنيف الذوبانية والنفاذية ضمن عالية ومنخفضة (تعتبر المادة الدوائية شديدة الذوبان (الانحلال) عندما ينحل أعلى تركيز منها في 250 مل أو أقل من الوسط المائي عند درجة حموضة (1.0 - 7.5) pH, وتكون ذات نفاذية عالية عندما يكون معدل الامتصاص < 90% عند الإنسان).

ويتم تصنيف معدل الذوبان ضمن ثلاثة صفوف: (سريع جداً very rapid: يذوب بمقدار  $\leq 85\%$  من كمية الجرعة الموسومة للمادة الدوائية خلال 15 دقيقة باستخدام جهاز الانحلال 1 أو 2 في حجم محلول موقى 900 مل. سريع rapid: يذوب بمقدار  $\leq 85\%$  خلال 30 دقيقة. بطيء slowly: يذوب بمقدار  $\leq 85\%$  خلال أكثر من 30 دقيقة) [23].

يصنف نظام BCS الأدوية ضمن أربعة أصناف بحسب نفوذيتها وذوبانيتها كما هو موضح في الشكل (3) [24].

يهدف هذا النظام إلى التنبؤ بالحرائك الدوائية في الجسم الحي *in vivo* وتقليل متطلبات التكافؤ الحيوي وذلك من خلال اختبار الانحلال في المختبر *in vitro*. كما أنه يفيد في اختيار الصيغة المناسبة للدواء وتطويره وتحسين فعاليته وهذا بدوره يؤدي إلى تقليل التكلفة والوقت [9,25].



	High Solubility	Low Solubility
High Permeability	<b>Class 1</b> High Solubility High Permeability (Rapid Dissolution for Biowaiver)	<b>Class 2</b> Low Solubility High Permeability
Low Permeability	<b>Class 3</b> High Solubility Low Permeability	<b>Class 4</b> Low Solubility Low Permeability

الشكل (3): تصنيف الأدوية بحسب BCS

### 1.5.3.2 دراسات التنازل أو الإعفاء الحيوي (Biowaiver Studies)

يعبر مصطلح التنازل الحيوي عن استخدام نتائج اختبار الانحلال في المختبر *in vitro* كبديل عن نتائج دراسات التكافؤ الحيوي عند الإنسان *in vivo* بناءً على نظام (BCS) [26].

تغطي المنتجات الدوائية ذات التحرر المباشر من دراسات التوافر الحيوي والتكافؤ الحيوي عندما تكون عالية الذوبانية في المختبر *in vitro*, وبناءً عليه قامت FDA بتبرير التنازل عن هذه الدراسات من أجل أدوية الصنف I (عالية الذوبانية والنفوذية) [27]. وفيما يتعلق بأدوية الصنف III والتي تتصف بذوبانية عالية ونفوذية منخفضة, يجب أن يكون ذوبان هذه الأدوية سريعاً جداً لتتأهل لدراسات التنازل الحيوي, ويتحقق ذلك عندما تتحرر كمية  $\leq 85\%$  من المحتوى المعنون خلال 15 دقيقة وذلك تحت كافة شروط pH الفيزيولوجية [28].

### 1.5.3.3 الترابط في المختبر-عند الأحياء (IVIVC) In Vitro- In Vivo Correlation

يعرّف الترابط في المختبر-عند الأحياء بحسب FDA على أنه نموذج توقعي رياضي يدرس العلاقة بين خواص الشكل الجرعي في المختبر *in vitro* والاستجابة عند الأحياء *in vivo*. بينما يعرف في USP بأنه إنشاء علاقة تربط الخواص والمتابئات الحيوية للشكل الجرعي مع الخواص الفيزيوكيميائية للشكل الجرعي نفسه [29].

تعتبر طرائق في المختبر مهمة عندما تتوافر علاقة ارتباط واضحة بينها وبين طرائق عند الأحياء *in vivo* عندئذ يمكن عدها مقياساً معبراً عن الجودة [6]. فمن هنا تأتي أهمية ترابط (IVIVC) كونه يعطي فهماً أفضل لخواص تحرر الدواء, ويؤمن الاختيار الأمثل لصيغة الدواء وتقييم المادة الفعالة والسواغات المستخدمة. كما يساعد هذا النموذج في تخفيض عدد الدراسات اللازمة إجراؤها عند الأحياء بهدف تحسين الدواء وتطويره وبالتالي تقليل الوقت المطلوب لدراسات توافر حيوي إضافية مما يعود بمنفعة اقتصادية.

تكمّن الصعوبة في إيجاد مثل هذه العلاقات الارتباطية كونها معرّفة لعدد قليل من المواد الدوائية. ويوضح الشكل (4) توقعات ترابط IVIVC للأدوية ذات التحرر المباشر.

نلاحظ أنه يمكن توقع ترابط IVIVC بالنسبة لأدوية الصنف I وذلك عندما يكون ذوبانها أبطأ من معدل الإفراغ المعدي, كما يمكن توقع هذا الترابط من أجل أدوية الصنف II عندما يكون معدل ذوبانها في المختبر مشابهاً لمعدل ذوبانها في الجسم الحي *in vivo*. لكن لا يمكن توقع IVIVC لأدوية الصنفين III و IV (أو أنها ذات توقع محدود) [30,31].

C expectations for immediate release products based on BCS			
Solubility	Permeability	Absorption rate control	IVIVC expectations for Immediate release product
High	High	Gastric emptying	IVIVC expected, if dissolution rate is slower than gastric emptying rate, otherwise limited or no correlations
Low	High	Dissolution	IVIVC expected, if in vitro dissolution rate is similar to in vivo dissolution rate, unless dose is very high.
High	Low	Permeability	Absorption (permeability) is rate determining and limited or no IVIVC with dissolution.
Low	Low	Case by case	Limited or no IVIVC is expected.

الشكل (4): IVIVC المتوقع للأدوية بحسب تصنيف BCS

#### 1.5.4 طرائق مقارنة مرتسمات الانحلال في المختبر

تستخدم اختبارات الانحلال عادةً من أجل إنشاء البيانات في المختبر *in vitro*, حيث يعبر عن منحنيات الانحلال من خلال النسبة المئوية المنحلة مقابل الزمن [17]. وتتم مقارنة مرتسمات الانحلال بهدف معرفة مدى التشابه في صفات الذوبان لصيغتين أو لعدة تراكيز جرعية لنفس الصيغة وذلك لتقييم مدى التوافر الحيوي للصيغة واتخاذ القرار فيما إذا كنا بحاجة إلى إجراء دراسات التكافؤ الحيوي عند الأحياء *in vivo*, كما أنها مفيدة أيضاً خلال عملية تطوير الصيغة بغية الوصول إلى فهم أفضل لعلاقة مكونات الصيغة بكل من ذوبان وتحرر الدواء [32-34]. وتشمل هذه الطرائق بحسب FDA:

I: الطرائق المعتمدة على النماذج الرياضية لتحرر الدواء في المختبر Model dependent methods

II: الطرائق غير المعتمدة على النماذج الرياضية Model independent methods.

### III: الطرائق الإحصائية Statistical methods.

#### 1.5.4.1 الطرائق المعتمدة على النماذج الرياضية:

تستخدم عادةً في دراسات تحرر الصيغ معدلة التحرر وتشمل عدة نماذج مثل حركية الرتبة صفر zero order kinetics, حركية الرتبة الأولى first order kinetics, نموذج هيغوشي Higushi model [32-34].

#### 1.5.4.2 الطرائق غير المعتمدة على النماذج الرياضية

##### حساب معاملي التشابه f2 والاختلاف f1

يمكن استخدام طرائق غير معتمدة على النماذج الرياضية في التعبير عن سلوك الانحلال في المختبر, ومن هذه الطرائق حساب معامل الاختلاف f1 dissimilarity factor ومعامل التشابه f2 similarity factor التي تسمح بالمقارنة بين منحنيات الذوبان لمستحضرين دوائيين بالاعتماد على متوسط النسبة المئوية الذوابة عند كل نقطة زمنية للمستحضرين المرجعي والمدرّوس. حيث يعبر معامل الاختلاف عن مدى الاختلاف الحاصل بين المستحضرين المدرّوسين ويعطى بالعلاقة التالية:

$$f1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} * 100 \quad (1)$$

بينما يعبر عامل التشابه عن مدى التشابه الحاصل بين المستحضرين المدرّوسين وهو معامل لوغاريتمي لمقلوب الجذر التربيعي لمجموع مربع الخطأ, ويعطى بالعلاقة التالية:

$$f2 = 50 * \log \left\{ 100 * \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \right\} \quad (2)$$

حيث:  $R_t$  و  $T_t$  هي النسبة المئوية التراكمية المتحررة عند كل زمن من المستحضر المرجعي والمستحضر المدرّوس على الترتيب, n عدد مرات أخذ العينات من وسط الانحلال لقياس الامتصاصية.

يجب أن تكون قيمة f1 بحسب FDA ضمن المجال (0-15%) و f2 ضمن المجال (50-100%) حتى يكون المستحضران المرجعي والمدرّوس متشابهين, ويكون المستحضران متطابقين تماماً عندما يكون f1=0 و f2=100 [32-34].

#### 1.5.4.3 Statistical Methods الطرائق الإحصائية

تستخدم الطرائق الإحصائية لمقارنة ملفات التحرر وذلك لمعرفة إذا كانت الفروق بين المخططات البيانية ذات دلالة هامة إحصائياً [32-34].

## الفصل الثاني

### الفالسارتان والدراسات المرجعية على أشكاله الصيدلانية الفموية

#### Valsartan and Reference Studies on its Oral Pharmaceutical Forms

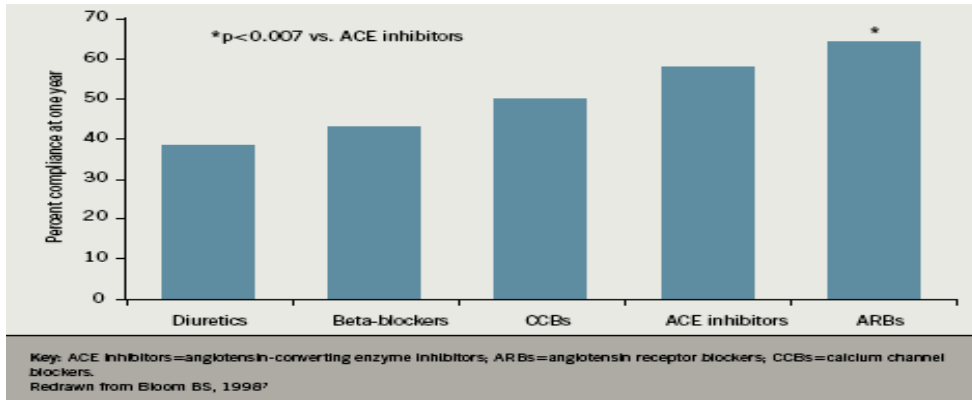
#### 2.1 حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs) والفالسارتان

تشكل الأمراض القلبية الوعائية (Cardiovascular Diseases "CVDs") السبب الأول للوفاة على مستوى العالم، وهناك العديد من الزمر الدوائية المستخدمة لعلاج ارتفاع الضغط الشرياني أهمها: المدرات Diuretics، مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEIs)، حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II (ARBs)، حاصرات قنوات الكالسيوم (CCBs)، حاصرات بيتا (BB)، وحاصرات مستقبلات ألفا Alpha blockers [35,36].

تمت التوصية بوصف أدوية حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (Angiotensin II Receptor Blockers) ضمن أدوية الخط الأول لعلاج ارتفاع ضغط الدم الأساسي وذلك بحسب توجيهات منظمة الصحة العالمية (1999) (World Health Organization) (WHO) [37]. تتمتع هذه الزمرة بمطووعة جيدة من قبل المرضى وذلك بفضل تأثيرها النوعي وتأثيراتها الجانبية القليلة وفعاليتها العالية والطويلة الأمد [38].

وقد بينت إحدى الدراسات أن زمرة ARBs هي الأفضل تحملاً ومطووعةً من قبل المرضى بالمقارنة مع الزمر الدوائية الأخرى الخافضة للضغط كما هو موضح في الشكل (5). كما تقدم أدوية هذه الزمرة حماية من الجلطات بشكل أفضل وتقلل من خطر تطور الأعراض التشخيصية الأولى لداء السكري بالمقارنة مع خافضات الضغط الأخرى [39,40].

يعتبر دواء فالسارتان Valsartan أحد أشيع الأدوية التي تدرج تحت هذه الزمرة والمستخدم بشكل واسع لعلاج ارتفاع الضغط الشرياني.



الشكل (5): مقارنة مطووعة المرضى للزمر الدوائية الخافضة للضغط.

## 2.2 الفالسارتان "Valsartan" دوائياً وعلاجياً

الفالسارتان هو مشتق رباعي الأزول، مركب غير ببتيدي فعال فموياً. ينتمي إلى زمرة حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين II نمط I. يستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم، احتشاء العضلة القلبية، اعتلال الكلية السكري. تعود تأثيراته إلى تثبيطه بشكل انتقائي لحاصر مستقبل الأنجيوتنسين II نمط I (AT1)، حيث يملك ألفة أعلى (حوالي 2000 مرة) للمستقبل (AT1) بالمقارنة مع مستقبل الأنجيوتنسين II نمط 2 (AT2). ينتج عن ذلك ارتخاء الأوعية الدموية مؤدياً إلى توسيعها، وبالتالي انخفاض في ضغط الدم وتحسين جريانه [38,41].

### 2.2.1 آلية التأثير Mechanism of action

يتشكل الأنجيوتنسين II من الأنجيوتنسين I بالتفاعل المحفز من قبل الأنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE، كيناز II). الأنجيوتنسين II هو العامل الأساسي الرافع للضغط في جملة الرينين-أنجيوتنسين وتشمل تأثيراته انقباض الأوعية، تحريض اصطناع وتحرير الألدوستيرون، تنبيه عضلة القلب وإعادة الامتصاص الكلوي للصوديوم. يمنع الفالسارتان تأثيرات الأنجيوتنسين II المقبضة للأوعية والمحررة للألدوستيرون عن طريق الحصر الانتقائي لارتباط الأنجيوتنسين II بمستقبلات الأنجيوتنسين AT1 في العديد من الأنسجة مثل العضلات الملساء الوعائية والغدة الكظرية مما يؤدي إلى حدوث ارتخاء بهذه العضلات [42,43].

### 2.2.2 الاستطبابات ومضادات الاستطباب والتصنيف الدوائي

يوصف الفالسارتان لمعالجة: فرط الضغط الشرياني، وبينت الدراسات بأنه يخفض بشكل كبير من الحاجة للاستشفاء لدى مرضى الفشل القلبي، كما يقلل من معدل وفيات المرضى المصابين باحتشاء العضلة القلبية [44].

يعتبر الفالسارتان مضاد استطباب للمرضى المصابين بقصور كبدي شديد أو التشمع الصفراوي أو الركود الصفراوي. ويجب إيقاف استعمال الدواء مباشرة في حال اكتشاف حصول حمل لأن تصنيفه الدوائي D [45].

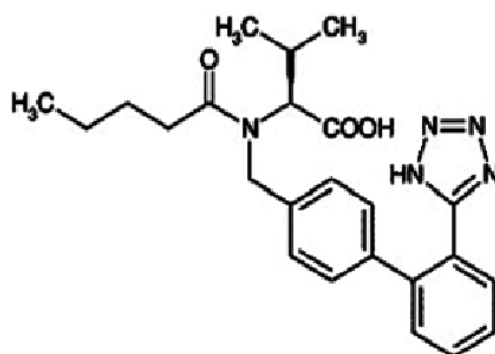
### 2.2.3 التداخلات الدوائية والتأثيرات الجانبية والجرعة

يمنع استعمال الفالسارتان مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) والسيكلوسبورين لأنها تزيد من خطورة الفشل الكلوي وفرط بوتاسيوم الدم Hyperkalemia. ومن الممكن أن يتسبب استعماله بالتزامن مع المدرات الحافظة للبوتاسيوم أو مثبطات ACE بفرط بوتاسيوم الدم. وأيضاً لا ينصح بتناول الفالسارتان مع أملاح الليثيوم بسبب ازدياد احتمال التعرض لخطر سمية الليثيوم [46].

يترافق استخدام الفالسارتان بمجموعة من الأعراض الجانبية الشائعة مثل: صداع، دوخة، عدوى فيروسية، تعب وألم بطني، انخفاض في الضغط، إسهال، ألم مفصلي، ألم في الظهر، وارتفاع البوتاسيوم في الدم. ويوصف بجرعة ضمن المجال من 80 ملغ إلى 320 ملغ تعطى مرة واحدة أو مرتين في اليوم [47].

### 2.3 خصائص الفالسارتان الفيزيوكيميائية Valsartan Physicochemical Properties

يُعبّر عن الفالسارتان كيميائياً -4-[1,1'-biphenyl]-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)]-N-methyl-L-valine, وصيغته الكيميائية التفصيلية موضحة في الشكل (6). الصيغة الجزيئية للفالسارتان هي  $C_{24}H_{29}N_5O_3$ , والوزن الجزيئي 435.528 غ/مول [48,49].



الشكل (6): الصيغة الكيميائية التفصيلية للفالسارتان

- الفالسارتان هو مسحوق صلب أبيض بلوري يتراوح مجال انصهاره بين ( $105-110^{\circ}\text{C}$ ), وهو مركب ذو طبيعة حمضية يملك قيمة  $pK_a=4.37$ , حيث إنه يحوي مجموعتين وظيفيتين: حمضية ( $pH=4.73$ ) وكربوكسيلية ( $pH=3.9$ ) ومركز غير متناظر asymmetric واحد و (co) [50].

يتواجد على شكل ملح ذي شحنة ثنائية سلبية في المحلول ذي قيم  $pH$  الفيزيولوجية, حيث تؤثر المحاليل الموقية في ذوبانية ونفوذية الجزيئات الأيونية للأدوية التي تكون بشكل حموض ضعيفة أو أسس ضعيفة أو أملاح, أي ستزداد ذوبانية الحموض الضعيفة بازدياد قيم  $pH$  بحيث يكون الشكل الأيوني هو المسؤول عن ذلك [51,52].

إنّ الفالسارتان ضعيف الانحلال في الماء حيث يذوب بمعدل (0.18 ملغ/مل) في درجة حرارة  $25^{\circ}\text{C}$  وينحل في 0.1N HCl بمعدل (0.084 ملغ/مل). لكنه يذوب بشكل جيد في الكحول (الايثانول, الميثانول والأسيتونتريل). وتزداد ذوبانيته في المحاليل الموقية نتيجة تشكل الملح ثنائي التشارد, حيث ينحل بمعدل (16.8 غ/ل) في الوقاء الفوسفاتي ( $pH=8.0$ ) في درجة حرارة  $25^{\circ}\text{C}$  معطياً محلولاً مشبعاً بقيمة  $pH=5.29$  [50].

تبين أنّ ذوبان الفالسارتان في المختبر *in vitro* سريع وكامل عند  $pH \geq 5$ , حيث تزداد ذوبانيته بازدياد مجال ال  $pH$  من 4 إلى 8 (تزداد حوالي 1000 مرة بزيادة  $pH$  من 4 إلى 6) ولكن تنقص ألفته للدهن في المجال نفسه, لذلك فإن معدل امتصاص الفالسارتان يتأثر بال  $pH$  المعوية على طول السبيل المعدي المعوي (GI). وقد ثبت ذلك باستخدام نموذج الامتصاص المعوي عند الأحياء (Caco-2 cells), حيث يتناقص معدل الامتصاص بشكل واضح عندما تزداد  $pH$  في المجال 6 - 7.5. لذلك يمثل الفالسارتان حالة خاصة مهمة تعرف بذوبانية معتمدة على  $pH$  (*strongly pH dependent solubility*) في نظام تصنيف الصيدلة الحيوية (BCS) [53].

### 2.3.1 تصنيف الفالسارتان في نظام (BCS)

اختلفت الدراسات المرجعية المجراة على الأشكال الصيدلانية للفسالسارتان في تصنيفها له ضمن نظام BCS, ويعود ذلك إلى اختلاف ذوبانه بحسب طبيعة الوسط المعتمد في هذه الدراسات وخصائصه والغاية من دراسته. فقد صنفته بعض الدراسات ضمن أدوية الصنف III أي أنه يملك نفوذية ضعيفة, استقلاب ضعيف وذوبانية عالية [54,55]. ولكن ينتمي الفالسارتان بحسب مراجع أخرى إلى أدوية الصنف II أي أنه يملك ذوبانية ضعيفة ونفوذية عالية [56].

اقترح Tsume وزملاؤه مؤخراً ما يسمى بتحت نظام تصنيف الصيدلة الحيوية (BCS sub-classification) لكل من أدوية الصنفين II و IV, حيث تؤثر خصائص pka الفيزيائية لمثل هذه الأدوية في ذوبانيتها المائية سواءً في المختبر أو عند الأحياء. بينما لا تحتاج أدوية الصنفين I و III (أدوية ذات ذوبانية عالية) لمثل هذا التصنيف.

يفيد التصنيف المقترح إلى جانب دراسات الحرائك الدوائية عند الأحياء في تنبؤ معدل الانحلال في الجسم الحي, وتقييم الصيغة والشكل الجرعي الذي يحقق الجودة في تصميم المنتج ويكفل استمرار أدائه *in vivo*. ويعتمد على تصنيف الأدوية بناءً على خصائصها الحمضية (a) أو القلوية (b) أو المعتدلة (c) ضمن مجال pH الفيزيولوجي (1-7.5).

ينتمي الفالسارتان بحسب (BCS sub-classification) إلى أدوية الصنف (IIa) نظراً لامتلاكه مجموعات حمضية كربوكسيلية غير ذوابة في وسط حمضي ضعيف ولكنه ينحل في قيم pH المعوية الأعلى. وهذا يفسر تحسن معدل ذوبانه عند وصوله إلى الأمعاء الدقيقة [57,58].

### 2.4 الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

- يمتص الفالسارتان بسرعة بعد الإعطاء الفموي ويتم بلوغ التراكيز البلازمية الأعظمية بعد 2 إلى 4 ساعات ثم تتخفّض هذه التراكيز مع نصف عمر حيوي ضمن المجال 6-9 ساعات وفق العديد من الدراسات. تبين إحصائياً أنّ مضاعفة الجرعة يزيد المساحة تحت منحنى الزمن (AUC) و (Cmax) بمعدل 1.8 مرة [59,60].

إن متوسط التوافر الحيوي المطلق للفسالسارتان (25%) (المجال 10-35%) [61]. وينقص الطعام من توافره الحيوي (كما هو مقاس من خلال AUC) بحوالي 40% وتراكيز القمة البلازمية Cmax بحوالي 50%, لذلك ينصح المرضى بتناول الفالسارتان قبل أو بعد الوجبات بساعة أو ساعتين [38].

- يقدر حجم توزع الفالسارتان حوالي 17 لتر وتصفيته البلازمية 2.2 لتر/ ساعة وهي بطيئة نسبياً بمقارنتها بكمية تدفق الدم من خلال الكبد (حوالي 30 لتر/ساعة).

ويرتبط الدواء بروتينات البلازما على نحو واسع بنسبة (85-99%) وبشكل أساسي مع ألبومين المصل. كما تبلغ تصفيته الكلوية 0.62 لتر/ساعة وهي حوالي 30% من التصفية الكلية [59,62,63].

- إن عملية الإطراح الأساسية للفالسارتان ومستقلباته غير الفعالة هي إطراح صفراوي [64], حيث يطرح أكثر من 70% من الدواء من خلال الإفراز الصفراوي. كما يكون الإفراغ الكلوي كاملاً بعد يومين من إعطاء الجرعة, ولكن يستمر إطراحه في البراز حتى 4 - 7 أيام [62].

يكون إطراحه بصورة رئيسية على شكل دواء غير متغير و20% فقط من الجرعة بشكل مستقلبات. إن المستقلب الأولي غير فعال في علاج ارتفاع الضغط حيث إن ألفته إلى المستقلب AT1 أقل ب 200 مرة من ألفة الفالسارتان للمستقلب [49,65].

لا يغير قصور الوظيفة الكلوية بشكل كبير من تصفية الفالسارتان, إلا أن الفشل في وظائف النقل الكبدي الصفراوي ذو تأثير ملحوظ في حرائكه الدوائية [60].

## 2.5 الأشكال الصيدلانية الجرعية للفالسارتان

يتوافر الفالسارتان ضمن أشكال صيدلانية جرعية عديدة مسوقة تجارياً وهي: مضغوطات ملبسة بالفيلم والكبسولات, كما تم تحضير كبسولات ذات تحرر نبضي بمعدل إيصال مبرمج ثابت. وحضرت أيضاً مضغوطات سريعة الذوبان من عوامل مفتتة مختلفة نظراً لازدياد تحرر الدواء بزيادة تركيز السواغ المفتت كروسبوفيدون (Crosspovidone) [46].

## 2.6 الدراسات المرجعية على الفالسارتان

قام العديد من الباحثين بإجراء دراسات على مستحضرات الفالسارتان الفموية ومقارنتها مع الدواء الأصيل (Diovan®) لضمان تكافؤهما الحيوي والعلاجي, حيث تضمنت هذه الدراسات إجراء العديد من الاختبارات الفيزيوكيميائية وأهمها تعيين محتوى بدائل الفالسارتان باستخدام عدة طرائق تحليلية, كما تمت دراسة سلوك تحررها والعوامل التي ساهمت في تحسين انحلالية الفالسارتان المائية الضعيفة والمعتمدة على قيمة pH. درست هذه العوامل المختلفة في عدة مقالات وأبحاث سيتم عرض مجموعة منها.

### 2.6.1 الدراسات السابقة على بدائل الفالسارتان:

- تمت دراسة الحرائك الدوائية والتكافؤ الحيوي لصيغتين من مضغوطات الفالسارتان ومقارنتهما مع الصيغة المرجعية من قبل Muzaffar Iqbal وزملائه من خلال تصميم التصالب على 18 شخصاً من المتطوعين الأصحاء عام 2010. تم تقييم هذه الدراسة وتبين أن إحدى الصيغتين حققت معايير القبول الخاصة بالتكافؤ الحيوي بينما لم تكن الصيغة الثانية مكافئة حيوياً للصيغة المرجعية [66].

- وقام أيضاً Spinola AC وزملاؤه بدراسة التكافؤ الحيوي لصيغتين من مضغوطات الفالسارتان 160 ملغ على 42 متطوع, حيث أوضحت هذه الدراسة أن الصيغتين المختبرة والمرجعية تطابق معايير التكافؤ الحيوي المعتمدة على معدل ومدى الامتصاص [67].



- وقام Perez. M وزملاؤه بدراسة مشابهة لدراستنا الحالية على صيغتين دوائيتين من الفالسارتان هما المضغوطات والكبسولات بهدف تقييم معدل ومدى وصوله إلى الدوران الجهازي، وتبين عدم وجود اختلافات ذات أهمية إحصائية في مستويات التراكيز البلازمية بعد إعطاء 80 ملغ من كلتا صيغتي الفالسارتان مما يدل على أنهما متكافئتان حيويًا [61].

كما قام أيضاً Séchaud R وزملاؤه بإثبات التكافؤ الحيوي في دراسة مشابهة لدراستنا على صيغتين دوائيتين من الفالسارتان هما مضغوطات الديوفان 320 ملغ (Diovan®) والكبسولات المسوقة تجارياً 160 ملغ [68].

- اعتمدت العديد من الدراسات على إجراء الاختبارات في المختبر *in vitro* كونها مؤشراً جيداً لتقييم جودة بدائل الفالسارتان التجارية، وكمثال عليها الدراسة التي أجريت من قبل Mehnaz Ali وزملائه بهدف مقارنة مضغوطات الفالسارتان 80 ملغ من ثلاث شركات دوائية محلية في بنغلادش. أظهرت هذه المضغوطات اختلافاً في نتائج بعض الاختبارات الفيزيوكيميائية المطبقة عليها ولاسيما اختباري المقايسة والانحلال. فقد بينت نتائج اختبار الانحلال أن أحد المنتجات كان الأسرع ذوباناً (83.24%) بينما كان أقل قيمة للنسبة المتحررة (77.24%) تعود لتحضيره أخرى. وقد كانت قيمة المقايسة للأشكال المدروسة ضمن المجال من 89.1% إلى 96.3%. لذلك نستنتج بأن شركة واحدة فقط من المضغوطات حققت المعايير الدستورية المطلوبة، مما يؤكد على ضرورة إجراء مثل هذه الاختبارات بشكل مستمر على المنتجات الدوائية لضمان جودتها [69].

- وقام Ogochukwu U. Amaeze وزملاؤه بتقييم التكافؤ الحيوي لعدد من مضغوطات الفالسارتان وذلك من خلال طرائق في المختبر *in vitro*، حيث كانت جميع نتائج الاختبارات الفيزيوكيميائية للمضغوطات المرجعية والمختبرة ضمن الحدود الدستورية المسموحة (بحسب USP) للأشكال الجرعية الصلبة الفموية. مما يؤكد على جودة المنتج الدوائي والتكافؤ الصيدلاني للمنتجات الجنيصة مع المنتج الأصلي.

وأجريت دراسات التحرر على المستحضرات السابقة في ثلاثة أوساط مختلفة (pH 1.2, 4.5, 6.8)، وكان ذوبان كلاً من المنتجين المرجعي والمدروس ضعيفاً في الوسط الحمضي pH 1.2 بينما تحرر 85% من الدواء خلال 15 دقيقة عند pH 6.8. وكانت مرتسمات انحلال المضغوطات متشابهة عند pH 1.2 و pH 6.8 (قيمة f2 هي 65 و 69 على التوالي)، ولكنها لم تتشابه عند pH 4.5 حيث كانت قيمة عامل التشابه أصغر من 50 (f2= 30). وبذلك نجد بأن المضغوطات المدروسة لم تحقق متطلبات التنازل الحيوي (بحسب منظمة الصحة العالمية WHO) المعتمدة على نظام BCS (باعتبار الفالسارتان من أدوية الصنف III). لذلك توصي هذه الدراسة بإجراء دراسات التكافؤ الحيوي *in vivo* لضمان مأمونيته واتساقيتها وتكافؤها العلاجي للمنتجات الأصلية [70].

- وقام Jia LIU وزملاؤه بتقييم سلوك انحلال كبسولات الفالسارتان ومقارنتها مع الدواء الأصلي (DIOVAN®)، حيث كان ذوبان كل من الصيغتين المدروستين في وسط وقاء فوسفاتي pH=6.8 أكبر من 85% خلال 15 دقيقة. مما يدل على جودة إنتاج الشركات الدوائية وإتساق تصنيع الدواء الجنيص [71].

## 2.6.2 دراسات حول الطرائق التحليلية المتبعة في مقايسة الفالسارتان:

إن تعيين محتوى المواد الدوائية ضمن أشكالها الصيدلانية من الاعتبارات الهامة لضمان موافقتها للمعايير الدستورية. وقد استخدمت العديد من الطرائق التحليلية لمقايسة محتوى الفالسارتان في البلازما أو ضمن أشكاله الصيدلانية المفردة (in bulk) أو بالمشاركة مع مواد دوائية أخرى. حيث تم تطبيق نماذج كروماتوغرافية مختلفة لتحديد الفالسارتان ضمن أشكاله الجرعية وفي السوائل الحيوية. كما استخدمت طرائق تحليلية أخرى مثل الرحلان الكهربائي الشعري، طرائق كهروكيميائية وطرائق مطيافية الأشعة فوق البنفسجية [72-74].

تعتمد مقايسة المواد الدوائية باستخدام جهاز الكروماتوغرافيا على تفريق مزيج مواد مذابة ضمن جملة مؤلفة من طورين هما الطور المتحرك (Mobile Phase) والطور الثابت (Stationary Phase)، بحيث يحصل فصل المزيغ تبعاً للأزمنة النسبية المصروفة للمركبات في الطور الثابت من خلال عدة آليات (التوزع أو الامتزاز أو التبادل الأيوني). ويراقب دفع العمود من الطور المتحرك الحامل للمواد المفصولة باستخدام مكاشف مختلفة [1].

تعتبر المقايسة باستخدام طريقة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC) "مع الكشف باستخدام مطيافية UV" الأكثر استخداماً لتقييم الفالسارتان بمفرده أو ضمن أشكاله الصيدلانية [72]، كما أنها الطريقة المعتمدة في دستور الأدوية الأمريكي [75].

تم تطوير العديد من طرائق الكروماتوغرافيا والتي تميزت بحساسيتها ودقتها وملاءمتها في مقايسة الفالسارتان ضمن أشكاله الصيدلانية. ففي إحدى الدراسات السابقة تم التحقق من خطية وحساسية ونوعية طريقة HPLC ذات الطور العكس في التحديد الكمي للفالسارتان ضمن أشكاله الجرعية الفموية، حيث استخدم أسيتونتريل ووقاء فوسفاتي (30:70 v/v) كطور متحرك وتم الحصول على أفضل استجابة عند طول موجة 273 نانومتر بزمان احتباس 3.5 دقيقة [73].

كما تم التحقق من مصدوقية طريقة كروماتوغرافية أخرى اعتمدت على استخدام وقاء فوسفاتي أمونيوم ثنائي الهيدروجين وميثانول بنسبة (33.5:66.5) وحمض الفورميك لضبط pH=3 حيث أجري الكشف عند تباس 11.9 دقيقة، وبذلك أثبتت هذه الطريقة نوعيتها وحساسيتها ودقتها في التحليل الروتيني للفالسارتان ضمن صيغته الصيدلانية [74].

أوضحت عدة دراسات بأن تحديد محتوى الفالسارتان وفق مطيافية UV هي طريقة بسيطة، دقيقة، مضبوطة، وخطية ضمن المجال المدروس في تلك الدراسات، حيث أكدت إحداها على ملائمة هذه الطريقة لمقايسة الفالسارتان بشكله النقي أو ضمن أشكاله الفموية دون تداخل مع السواغات أو نواتج التخرب واقتربت تطبيقها على دراسات الحرائك الدوائية ومراقبة جودة المنتجات الوسيطة (In Process Quality Control (IPQC). علاوة على ذلك فقد أشارت دراسة أخرى إلى إمكانية تطبيقها كطريقة بديلة في مقايسة الفالسارتان كونها سريعة وأقل تكلفة من طرائق الكروماتوغرافيا [76-78].

### 2.6.3 دراسات حول تقييم انحلالية الفالسارتان

إن تحسين انحلالية الفالسارتان من أهم التحديات لتحضير أشكال جرعية ذات توافر حيوي أفضل. لهذه الغاية تم إجراء تعديلات على صياغة أشكاله الصيدلانية الفموية وطريقة تحضيرها في العديد من الدراسات, حيث اعتمدت إحداها على استخدام تقنية المبعثرات الصلبة في تحسين توافره الحيوي [79].

كما يمكن زيادة انحلال مستحضرات الفالسارتان من خلال زيادة تركيز السواغات عالية التفتت (super disintegrants) لتحرير كمية أكبر من الفالسارتان كمثال على ذلك سواغ كروسبوفيدون (CP) المستخدم في إحدى الدراسات [80].

لذلك سيتم التطرق إلى أهم السواغات الداخلة في تركيب مستحضرات الفالسارتان الفموية وتأثيرها في انحلاليتها نظراً لاحتمالية اختلافها بين البدائل الصيدلانية المدروسة. فعلى سبيل المثال يستخدم لوريل سلفات الصوديوم (SLS) ضمن صيغ كبسولات الفالسارتان وهو من العوامل الفعالة على السطح التي تساعد في زيادة تبلل وذوبان الفالسارتان في سوائل الجهاز الهضمي [81-83].

كما يساعد استخدام بوليمير السيللوز دقيق التبلور (MCC) كعامل ممدد/رابط مع السواغات الأخرى على تحرير الدواء بمعدل أسرع من المضغوطات [84].

ومن أهم السواغات العالية التفتت الداخلة في تركيب المضغوطات والكبسولات هي كروسبوفيدون (CP) وكروسكارمیلوز الصديوم (CCS) والتي من شأنها إنقاص زمن التفتت وتحرير الدواء بالسرعة المطلوبة للتحكم الأمن بارتفاع ضغط الدم [80, 85, 86].

وتحتوي طبقة التلبيس بالفيلم في المضغوطات على بوليمير هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز (HPMC) الذي يؤدي دوراً مهماً في التحكم بمعدل تحرر الفالسارتان وزيادة ذوبانه بمساعدة السواغات الأخرى [79].

تؤكد الدراسات السابقة على ضرورة القيام بمراقبة مستمرة لمنتجات الفالسارتان الدوائية المسوقة. وبما أن مهام قسم مراقبة الجودة لا يقتصر على التحقق من فعالية وأمنية المنتجات الدوائية في كافة مراحل إنتاجها حتى طرحها في السوق الدوائية, بل وتتسع لتتضمن أيضاً مراقبة جودة المنتجات المطروحة بشكل دائم ومستمر. ففي بعض الأحيان قد تضطر الشركات الدوائية إلى سحب منتجها من مخازن المستودعات والصيدليات, وهذا ما تعرضنا له خلال فترة دراسة البحث حيث أصدرت FDA قراراً بسحب بعض المستحضرات الصيدلانية التي تحتوي على "فالسارتان" المصنعة من قبل إحدى الشركات الصينية, وذلك بعد الكشف عن وجود شائبة نيتروزو دي ميثيل أمين (NDMA) (N-nitrosodimethylamine).

تم عرض بعض المعلومات عن سمية هذه الشائبة وآلية تشكلها في الملحق [87-93].

الدراسة العملية  
**Practical Study**

## الفصل الثالث

### المواد والأجهزة والطرائق

### Materials, Equipment, and Methods

#### 3.1 المواد Materials

تتضمن المواد المستخدمة في هذه الدراسة:

- مضغوطات فالسارتان الملبسة بالفيلم 80 ملغ من المستحضر العالمي DIOVAN®.

- البدائل الصيدلانية لـ "فالسارتان" المأخوذة من السوق الدوائية المحلية وهي:

مضغوطات فالسارتان 80 ملغ من شركتين دوائيتين مختلفتين (يرمز لها A,B), وكبسولات فالسارتان 80 ملغ من ثلاث شركات مختلفة (يرمز لها C,D,E), حيث تم العمل على تحضيرتين دوائيتين مختلفتين من كل شركة (يرمز لها 1,2).

- قد تختلف هذه البدائل في صيغتها والسواغات الداخلة في تركيبها لذلك قمنا بعرض هذه السواغات في الجدول (1)

الجدول (1): السواغات الموجودة في كبسولات ومضغوطات الديوفان [47,79]

Diovan Tablets	Diovan Capsules
Microcrystalline cellulose (MCC) Colloidal silicon dioxide (CSD) Crosspovidone Magnesium stearate	MCC Croscarmellose Sodium (CCS) Sodium lauril sulfate (SLS) Povidone (polyvidone crosspovidone Magnesium stearate
<b><u>Coating layer</u></b> Hydroxy propyl methyl cellose (HPMC) PEG 8000 Titanium dioxide (TiO <sub>2</sub> ) Iron oxides (black & red)	<b><u>Body and Cap</u></b>  Titanium dioxide Iron oxide (red & black) Gelatin and other excipients

واستخدمت أيضاً المواد والمحاليل التالية:

- مسحوق فالسارتان العياري (بنقاوة 99.6%) (Macleods/India)
- هيدروكسيد الصوديوم 0.2 M (Mumbai/India)
- فوسفات البوتاسيوم أحادية الأساس (Mumbai/India) (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.2M)
- أسيتونتريل (for HPLC) (Segma/Germany)
- ميثانول (for UV) (Honey well/ Germany)
- حمض الفوسفور (0.025M) (Segma/ Germany)
- ماء مقطر
- Water for HPLC

### 3.2 الأجهزة والأدوات:

- جهاز قياس القساوة (Erweka TBH 125 TD /Germany)
- جهاز قياس الهشاشة (Panomex 903 /India)
- جهاز التفنت (Elctrolab ED2AL/India)
- جهاز قياس الرطوبة (Sartorius MA - 150 /Germany)
- جهاز الانحلال (Panomex/India)
- جهاز حمام الأمواج فوق الصوتية (Jeken/China)
- مقياس درجة الحموضة (Martinit/ Italy)
- جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC (Agilent 1260 infinity 11/Germany)
- مقياس الطيف الضوئي (Analytik jena SPECORD 50 PLUS/Germany)
- مراشح ميكرونية وزجاجات مختلفة (ببائش, أسطوانات مدرجة, أنابيب زجاجية, بوالين معايرة)
- ميزان حساس ذو حساسية 0.0001 غ (Sartorius ENTRIS 64/ Germany).

### 3.3 الطرائق Methods

تم تطبيق مجموعة من الاختبارات الفيزيائية والكيميائية على بدائل الفالسارتان المدروسة (المضغوطات والكبسولات) حيث تمت مقارنة نتائج هذه الاختبارات فيما بينها كما تمت مقارنتها مع المستحضر المرجعي (Diovan®).

وأجريت مقايضة محتوى هذه البدائل من الفالسارتان باستخدام طريقة الكروماتوغرافيا الدستورية المعدلة ومن ثم تمت المقارنة مع نتائج المقايضة وفق طريقة تحليلية أخرى (مطيافية الأشعة فوق البنفسجية) واقتراح الطريقة الأفضل لتعيين الفالسارتان ضمن أشكاله الصيدلانية.

سنقوم بعرض الطرائق المتبعة في هذا البحث قبل البدء بتطبيق الفحوص على المستحضرات:

### 3.3.1 تحضير الطور المتحرك المستخدم أثناء المقياسية ب HPLC

يتألف الطور المتحرك من مزيج مرشح ومنزوع الغاز من الأسيتونتريل (450 مل) و (550 مل) من الوقاء الفوسفاتي (pH=3.2).  
تم تحضير الوقاء الفوسفاتي المستخدم من خلال وزن 2.72 غ بدقة من مادة فوسفات البوتاسيوم أحادية الأساس ( $KH_2PO_4$ ), ثم تم نقلها إلى بالون معايرة سعة 1000 مل وإكمال الحجم بالماء المقطر حتى خط العيار, وتم ضبط ال (pH=3.2) باستخدام حمض الفوسفور.

### 3.3.2 تحضير وسط الانحلال

تم تحضير الوقاء الفوسفاتي pH=6.8 المستخدم في اختبار الانحلال وفق الخطوات التالية:  
تم وزن 27.22 غ من فوسفات البوتاسيوم أحادية الأساس ( $KH_2PO_4$ ) ونقلها إلى بالون معايرة سعة (1000 مل) وتمديد الماء المقطر للحصول عليها بتركيز 0.2M. ثم نقوم بوزن 8 غ من هيدروكسيد الصوديوم (NaOH) ونقلها إلى بالون معايرة سعة (1000 مل) والتمديد بالماء المقطر. ومن ثم تم نقل (500 مل) من محلول ( $KH_2PO_4$  0.2 M) و (423 مل) من محلول (NaOH 0.2M) إلى بالون معايرة سعة (2000 مل) وتمديد الماء المقطر حتى خط العيار.

### 3.3.3 الاختبارات المجراة على بدائل فالسارتان الفموية

#### 3.3.3.1 اختبار المظهر الخارجي Appearance Test

تم إجراء اختبار عياني للمستحضرات الفموية المدروسة بأخذ 20 مضغوة أو كبسولة من كل تحضيرية وفحص المظهر الخارجي من حيث الشكل واللون والنقش. كما تمت ملاحظة التغييرات في العلامات المميزة المعتمدة عند ترخيص المستحضرات المدروسة "رقم عيار المادة الفعالة, نقش ما, شعار الشركة...".

فحصت المضغوبات عيانياً للتأكد من ملاءمتها للمواصفات الدستورية من ناحية عدم وجود اختلاف في السطح الخارجي أو تغيير في اللون أو وجود تبقات أو تفلّع في العينات المدروسة. وتم تحديد مظاهر التخرّب الفيزيائي من خلال (وجود شقوق على سطح المضغوة, وجود بلورات على جدران الحاوية أو على المضغوة, أو وجود مسحوق في أسفل الحاوية ناتج عن المضغوبات المكسورة) [94,95].

واختبرت الكبسولات المدروسة من حيث إحكام الإغلاق وتسرب محتواها للخارج, تغييرات في اللون, وجود انتاج أو تكسر, ملمس دبق للكبسولة [96,97].

### 3.3.3.2 اختبار تجانس الوزن Homogeneity of Weight Test

يطبق اختبار تجانس الوزن على المضغوطات والكبسولات لمراقبة جودتها والتحقق من تجانس وزن الوحدات الجرعية في الطبخة الدوائية مما يعطي فكرة عن تجانس محتواها من المادة الفعالة، وذلك لأن وجود اختلاف في وزن المستحضرات الصلبة سيؤدي إلى اختلاف في كمية المادة الفعالة والسواغات بين مضغوطات التحضير الواحدة [98]. ويجرى هذا الاختبار أيضاً على الكبسولات الجيلاتينية القاسية للتأكد من التعبئة المتجانسة من المادة الفعالة داخل كل كبسولة.

تم إجراء هذا الاختبار على 20 عينة من كل تحضير مدروسة بحيث يتم وزن المضغوطات بشكل إفرادي على ميزان حساس وحساب الوزن الوسطي، ثم مقارنة الوزن الإفرادي لكل مضغوظة مع الوزن الوسطي عن طريق حساب انحراف وزن كل مضغوظة عن الوسطي من خلال العلاقة (3)، ثم تمت مقارنة انحراف كل عينة عن الوزن الوسطي مع النسب المسموحة في الدستور. يوضح الجدول (2) القيم المسموحة لانحراف كل مضغوظة بمقدار يتناسب مع وزنها [99].

الانحراف عن الوزن الوسطي (%) =  $\frac{[(\text{الوزن الإفرادي للعينة} - \text{الوزن الوسطي}) / \text{الوزن الوسطي}]}{100}$  (3) \*

الجدول (2): انحرافات المضغوطات عن الوزن الوسطي حسب (BP)

الانحراف المسموح به (%)	الوزن الوسطي للمضغوظة (ملغ)
10 ±	80 ملغ أو أقل
7.5 ±	أكثر من 80 ملغ وأقل من 250 ملغ
5 ±	250 ملغ أو أكثر

يجرى اختبار تجانس الوزن على كبسولات الفالسارتان أيضاً من خلال وزنها إفرادياً ثم تفريغ محتوى كل كبسولة بشكل كامل من المسحوق و وزن القشرة فارغة، وحساب الوزن الصافي للمحتوى ثم حساب الوزن الوسطي كما في العلاقة السابقة بحيث يسمح بانحراف في وزن المحتوى يختلف بحسب وزن محتوى الكبسولة كما هو موضح في الجدول (3) [99].

تعتبر المضغوطات والكبسولات مقبولة من حيث تجانس الوزن إذا لم تتجاوز عينتان على الأكثر الانحراف المسموح به دستورياً، ولا يسمح لأي عينة أن تنحرف عن الوسطي بأكثر من ضعف النسبة المحددة [99].

الجدول (3): انحرافات الكبسولات عن الوزن الوسطي حسب (BP)

الانحراف المسموح به %	متوسط وزن محتوى الكبسولة (ملغ)
10 ±	أقل من 300
7.5 ±	أكبر أو يساوي 300



### 3.3.3.3 تحديد الأبعاد

يجرى تحديد أبعاد المضغوطات والكبسولات من خلال اختيار 10 عينات من كل تحضيرية بشكل عشوائي, وقياس سماكة المضغوطات وقطرها بشكل إفرادي مقدراً بالمليمتر باستخدام جهاز قياس القساوة ( Erweka TBH 125 TD /Germany). كما تم قياس طول الكبسولات المدروسة ثم حساب المتوسط والانحراف المعياري لكل صيغة.

### 3.3.3.4 اختبارات المقاومة الميكانيكية Mechanical Strength Tests

تعتبر اختبارات المقاومة الميكانيكية عن قدرة المستحضرات الصيدلانية الصلبة الفموية على مقاومة الظروف المختلفة التي تتعرض لها أثناء عمليات التعبئة والتغليف والشحن والنقل إلى أن تصل إلى المستهلك بشكل سليم من دون أن تفقد أي جزء منها. لذلك يتم إجراء هذه الاختبارات على المضغوطات والكبسولات لمراقبة جودتها ودراسة وتقييم تأثير المواد وطريقة تحضير وتصنيع الصيغة في مقاومة المضغوظة للاحتكاك والكسر.

إنّ فحوص المقاومة الميكانيكية غير مذكورة في أغلب دساتير الأدوية العالمية, ولكن هناك طرائق مختلفة متبناة من قبل الشركات الصانعة, حيث تقسم هذه الاختبارات إلى اختباري القساوة والهشاشة [96,98].

#### 3.3.3.4.1 اختبار القساوة Hardness Test

يقيس اختبار القساوة قدرة المضغوظة على مقاومة الكسر والتحطم, ويدعى باختبار المرونة ومقاومة الضغط. حيث يعتمد على شدة القوة المطبقة خلال الضغط والعوامل الرابطة المستخدمة. ويفيد هذا الاختبار في قياس إمكانية تقسيم المضغوظة إلى عدة وحدات جرية.

تؤثر القساوة بشكل مباشر على التفنت والانحلال, فقيم القساوة العالية ستؤدي إلى صعوبة تفنتها بالمقابل قساوتها المنخفضة ستنتج مستحضرات دوائية طرية غير مقاومة للظروف التي تتعرض لها حتى تصل للمريض.

يتم إجراء هذه الاختبار باستخدام جهاز القساوة اليدوي الذي يقيس القوة المطبقة على سطح المضغوظة قبل أن تتحطم وذلك من خلال تسجيل الضغط الذي أدى إلى انكسار المضغوظة الموضوعة ضمن الجهاز.

تم تحديد القساوة لعشر مضغوظات من كل طبخة مدروسة بشكل إفرادي, حيث تم التعبير عنها من خلال المتوسط الحسابي  $\pm$  الانحراف المعياري. لا توجد متطلبات دستورية لاختبار القساوة, إذ تختلف قيمة القساوة بحسب الاستخدام المقصود من المضغوظات, وتم التعبير عن النتائج بالوحدة (kp) [96].

#### 3.3.3.4.2 Friability Test اختبار الهشاشة

الهشاشة هي مقدار ما تفقده المضغوطة من كتلتها مقدرة بالنسبة المئوية، وتعبر عن مقاومة المضغوطة لعمليات الصدم والتحرك وغيرها والتي يمكن أن تسبب خسارة لأجزاء منها. يدل ارتفاع نسبة الهشاشة على زيادة فقدان المادة الفعالة، فمن هنا تأتي أهمية الاختبار لأن أي خسارة في كتلة المادة قد تؤثر في تجانس الوزن وتجانس الوحدات الجرعية، بالإضافة إلى ضرورة المحافظة على شكلها بحيث تبقى مقبولة لدى المريض [96, 100].

يطبق اختبار الهشاشة على الكبسولات للأسباب ذاتها المتعلقة بمقاومة العوامل المختلفة التي تخضع لها والتي قد تؤدي إلى فتح الكبسولة وخسارة جزء من المادة الدوائية. ويضمن هذا الاختبار مدى إحكام إغلاق الكبسولة ونجاح تقنية coni-snap في الحفاظ على محتواها من الضياع والهدر، كما يعطي تصوراً جيداً عن جودة اختبار الملء الأدنى المعبر عن وزن محتوى الكبسولة الذي يتناسب مع قياسها.

تم إجراء هذا الاختبار على المضغوطات الملبسة بالفيلم بحسب USP36 باستخدام جهاز الهشاشة (مخبر السحج) المؤلف من 12 لساناً، بحيث يوضع ضمن الجهاز عدد من المضغوطات يتم تحديده من خلال وزن المضغوطة (نأخذ 10 مضغوطات إذا كان الوزن أكبر من 650 ملغ، وفي حال كان أقل من 650 ملغ نأخذ عدداً يعادل 6.5 غ). تم إجراء الاختبار على عدد من المضغوطات المختارة عشوائياً من كل تحضير بحيث يكون وزنها 6.5 غ لأن وزن مضغوطات العينة المدروسة أقل من 650 ملغ، ثم يتم وزن المضغوطات ووضعها في الجهاز الذي يدور حركة دائرية (100 دورة بسرعة 25 دورة /د أي تدور لمدة 4 دقائق). ومن ثم يتم وزن المضغوطات بعد إزالة الغبار عنها، وحساب الكمية المفقودة كنسبة مئوية وفق العلاقة التالية:

$$F = [(W1-W2)/W1] * 100\% \quad (4)$$

حيث: F: الهشاشة، W1: وزن العينات (مضغوطات أو كبسولات) قبل الاختبار، W2 وزن العينات بعد الاختبار.

تحدد دساتير الأدوية (الأمريكي والبريطاني) نسبة الهشاشة المئوية كحد أعظمي 1%، و يجري الاختبار لمرة واحدة، وتعتبر المضغوطات غير مقبولة في حال تعرضت للكسر أو التحطم لذلك يجب فحصها عياناً بعد انتهاء الفحص وقبل وزنها. أما إذا كان المقدار في نقص الوزن أكبر من القيمة المسموحة يتم إعادة الاختبار مرتين إضافيتين ويتم تحديد متوسط نتائج الاختبارات الثلاثة بحيث تعتبر النتيجة مقبولة إذا كان المتوسط أقل من 1%.

يجري الاختبار على الكبسولات بحسب USP36 للتأكد من عدم خروج المواد منها وذلك باستخدام مخبر السحج ذي 12 لساناً، ويتم حساب نسبة الهشاشة وفق الطريقة السابقة بحيث لا تتجاوز 1% [96].

### 3.3.3.5 اختبار التفكك Disintegration Test

إنّ تفكك المضغوطات والكبسولات هو مرحلة أساسية لحصول الانحلال ومن ثم الحصول على التأثير الدوائي. يعد اختبار التفكك دستورياً ويحسب من خلاله الزمن الذي تتفكك فيه العينة ضمن وسط محدد، ويعتمد على عدة عوامل مثل صفات المستحضر الصيدلاني من شكل ووزن ودرجة المسامية، نوع السواغات المستعملة ومقدارها (عوامل رابطة، مفتتة، مزلفة، وعوامل فعالة على السطح....)، ومقدار الضغط المطبق على المضغوطات أثناء تحضيرها.

يؤمن هذا الاختبار ضماناً لتشابه صفات مختلف الوجبات لمادة دوائية مصنعة في معمل دوائي ما وهذا ما تتطلبه ممارسات التصنيع الجيد، ولكن لابدّ من إجراء اختبار ذوبان وتحرر المادة الفعالة بما أنّه المرحلة الأهم للتوافر الحيوي وذلك لإعطاء فكرة دقيقة عن حقيقة ما يجري في جسم الإنسان.

يجرى اختبار التفكك على المضغوطات والكبسولات باستخدام جهاز السلة الهزازة المؤلف من سلة معدنية ضمنها ستة أنابيب أسطوانية ذات قاعدة شبكية بأبعاد أقطار محددة دستورياً توضع فيها العينات ويوضع فوقها ثقالة بحيث تتحرك السلة إلى الأعلى والأسفل بمعدل 30 حركة كل دقيقة وذلك ضمن بيشر يحوي ماء موضوعاً ضمن حمام مائي بدرجة حرارة  $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$ . يطبق الفحص A على العينات ذات الأبعاد الأقل من 18 ملم باختبار ست عينات في الجهاز، بينما يجري الفحص B على العينات ذات الأبعاد الأكبر باختبار ست عينات لكن على مرحلتين. وينتهي الفحص بخروج كافة أجزاء العينة من المنخل.

يحدد زمن التفكك للمضغوطات والملبسة بالفيلم والكبسولات بحيث لا يتجاوز 30 دقيقة في الدرجة  $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$ ، وفي حال لم تتفكك عينة واحدة يعاد الاختبار على ست عينات أخرى وهنا يجب أن تتفكك جميعها، أي يسمح لعينة واحدة من أصل 12 ألا تتفكك [99,101].

### 3.3.3.6 اختبار تجانس الوحدات الجرعية Uniformity of Dosage Units

إنّ اختبار تجانس الوحدات الجرعية من الاختبارات الكيميائية التي تعتمد على مقايضة المحتوى من المادة الفعالة لعدد من الوحدات الجرعية (كل على حدة)، ومن ثم تحديد المحتوى الفردي لكل وحدة جرعية ضمن الحدود الدستورية وذلك بالمقارنة مع المحتوى الوسطي للعينة.

يهدف هذا الاختبار إلى التحقق من تجانس توزيع المادة الفعالة بين الوحدات الجرعية المحضرة من أجل كل تحضير، والتأكد من تماثل محتوى الوحدات الجرعية وأنّ محتوى المادة الفعالة في كل منها هو بالمقدار الموسوم على العبوة وضمن اختلاف يحدده الدستور.

يعبر عن تجانس الوحدات الجرعية بطريقتين:

- تجانس المحتوى Content Uniformity
- تباين الوزن Weight Variation

يطبق اختبار تجانس المحتوى بحسب دستور الأدوية الأميركي على جميع أنواع المضغوطات والكبسولات مهما كان وزنها، حيث تتم مقايضة المحتوى الإفرادي لكل وحدة جرعية لمعرفة إذا كان محتواها من المادة

الفعالة ضمن الحدود المسموح بها. ويتضمن هذا الاختبار ثلاثة اختبارات Test A, Test B, Test C تختلف عن بعضها من حيث الأشكال الصيدلانية المدروسة ومعايير القبول والرفض والإعادة [97,100].

ولكن يسمح دستور الأدوية بتطبيق اختبار تباين الوزن كبديل عن تجانس المحتوى على الأشكال الصيدلانية الصلبة الفموية (المضغوطات الملبسة بالفيلم والكبسولات) التي تحتوي 25 ملغ أو أكثر من المادة الفعالة أو تشكل المادة الفعالة 25% أو أكثر من وزن الشكل الصيدلاني [102]. لذلك تم تطبيق اختبار تباين الوزن في هذه الدراسة لأن كمية الفالسارتان في المضغوطات والكبسولات 80 ملغ وذلك وفق الخطوات التالية:

### 3.3.3.6.1 تحضير العينات وحساب المحتوى الإفرادي للوحدات الجرعية:

تم العمل على عشر وحدات جرعية من كل من مضغوطات وكبسولات الفالسارتان المختبرة, حيث تم وزنها بشكل إفرادي وحساب الوزن الوسطي لها ومن ثم حساب المحتوى الإفرادي للوحدات الجرعية  $X_i$  بتطبيق القانون التالي:

$$X_i = w_i \cdot A / \bar{W} \quad (5)$$

حيث  $w_i$ : الأوزان الفردية لكل وحدة جرعية.

A: القيمة الوسطى لمحتوى المادة الدوائية كنسبة مئوية من المحتوى المعنون.

$\bar{W}$ : متوسط الأوزان الفردية.

تم حساب قيمة A من خلال إجراء مقايضة باستخدام جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC), ومن ثم تعويض القيمة الناتجة في القانون السابق لحساب المحتوى الإفرادي المقدر كنسبة مئوية لكل وحدة جرعية من الوحدات المختبرة. وأخيراً تم حساب قيمة القبول Acceptance Value التي تعطى بالعلاقة التالية:

$$AV = |M - \bar{x}| + k \cdot s \quad (6)$$

حيث:  $\bar{x}$ : متوسط محتوى المضغوطات أو الكبسولات من الفالسارتان.

M: قيمة مرجعية تعتمد على قيمة x:

- إذا كانت  $\bar{x} > 98.5\%$  فإن قيمة  $M = 98.5$

- وإذا كانت  $\bar{x} < 101.5\%$  فإن قيمة  $M = 101.5$

- وإذا كانت  $98.5 \leq \bar{x} \leq 101.5$  فإن قيمة  $M = x$

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

S: قيمة الانحراف المعياري لمحتوى المضغوطات أو الكبسولات العشرة.

تعتبر الوحدات الجرعية (المضغوطات أو الكبسولات) مقبولة دستورياً إذا كانت قيمة AV للعينات العشر المدروسة أصغر أو تساوي L1. أما في حال كانت القيمة أكبر من L1, يتم اختيار 20 وحدة جرعية إضافية عشوائياً, وفي هذه الحالة تعتبر هذه الوحدات مقبولة دستورياً عندما يتحقق الشرطان معاً:

- أن تكون قيمة AV للوحدات الجرعية الثلاثين أصغر أو يساوي L1.

- ألا يكون المحتوى الإفرادي لكل وحدة جرعية أقل من M [L2 (0.01)-1] ولا أكبر من M [L2 (0.01)+1].  
حيث L1 هي الحد الأعظمي لقيمة القبول وتساوي عادةً 15, و L2 تساوي 25 ما لم يذكر خلاف ذلك [102].

### 3.3.3.7 اختبار المقايسة Assay Test

تمت في هذه الدراسة مقايسة مضغوطات وكبسولات الفالسارتان وفق طريقتين تحليليتين: الطريقة الدستورية (HPLC) وطريقة مطيافية الأشعة فوق البنفسجية UV, ومن ثم تمت مقارنة نتائج كلتا الطريقتين وفق الخطوات التالية:

#### 3.3.3.7.1 المقايسة باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء ( High Performance Liquid Chromatography "HPLC")

مراحل المقايسة في الدراسة:

تم إجراء المقايسة واختبار عيار المادة الفعالة (فالسارتان 80.0 mg) بحسب USP على 20 عينة (مضغوة أو كبسولة) بإتباع طريقة (HPLC), حيث تم إجراء تعديلات على الطريقة الدستورية من خلال تغيير في تركيب الطور المتحرك كما هو موضح في الجدول (4) الفرق في شروط الكروماتوغرافيا الدستورية والمستخدم في هذه الدراسة, حيث استخدم الوقاء الفوسفاتي في الدراسة الحالية كونه ذا تكلفة أقل بالمقارنة مع حمض الخل الثلجي. كما تم التحقق من ملائمة النظام الكروماتوغرافي لهذه الطريقة التحليلية المستخدمة.

الجدول (4): شروط الكروماتوغرافيا الدستورية والمستخدم

الطريقة الدستورية	الطريقة المستخدمة	
C18, 4.6 mm x 25 cm, 10 µm	C18, 4.6 mm x 25 cm, 10µm	<b>Columns</b>
Acetonitrile, water, glacial acetic acid (50:50:0.1)	(Acetonitrile, phosphate buffer) (45:55) Buffer (0.02M, pH 3.2)	<b>Mobile Phases</b>
1.0 ml/min	1.0 ml/min	<b>Flow Rate</b>
20 µl	20 µl	<b>Inj. Volume</b>
30°C	30°C	<b>Column Temp</b>
UV, 230 nm	UV at 225 nm	<b>Detection</b>

#### - تحضير المحلول العياري للمقايسة باستخدام HPLC:

تم وزن (80 ملغ) من مادة فالسارتان العيارية ونقلها إلى بالون معايرة سعة 200 مل وإكمال الحجم حتى خط العيار، ثم تم نقل (2 مل) من المحلول السابق إلى بالون معايرة سعة 25 مل وتم إكمال الحجم حتى خط العيار والمزج بشكل جيد للحصول على محلول الفالسارتان بتركيز (0.032 ملغ/مل).

#### - التحقق من ملائمة النظام Suitability System

يتم التحقق من ملائمة النظام للطريقة المتبعة في مقايسة كمية الفالسارتان في المضغوطات والكبسولات المدروسة وذلك للحكم على أن النظام ذو دقة ملائمة قبل القيام بحقن عينات الفحص [1].

لذلك تم إجراء حقنات متكررة من مستحضر العياري قبل إجراء المقايسة، حيث تم تحضير المحلول العياري وحقنه في الجهاز خمس مرات وتسجيل زمن الاحتباس Retention time والمساحة تحت المنحني AUC لكل حقنة. كما تم حساب الانحراف المعياري النسبي RSD% ومقارنته مع الحدود الدستورية المسموحة، بحيث يجب أن يكون RSD% أقل من 2% لكل من Rt و AUC [103].

#### - تحضير العينات من أجل المقايسة في جهاز HPLC:

تم وزن 20 عينة بشكل إفرادي وحساب الوزن الوسطي، ثم تم سحق المضغوطات (وتفريغ محتوى الكبسولات) ومجانسة المزيج واقتطاع وزنة دقيقة تعادل الوزن الوسطي ووضعها في بالون معايرة سعة (200 مل) وإكمال الحجم حتى خط العيار باستخدام الطور المتحرك، ثم وضع المعلق السابق في جهاز الأمواج فوق الصوتية لمدة (30 دقيقة) ومن ثم رشحت العينات باستخدام سيرنغ ترشيح 0.45µm وأهملت أول (10 مل) من الرشاحة. ثم أخذ من الرشاحة بواسطة ممص معايير سعة (2 مل) وتم وضعها في بالون معايرة سعة (25 مل) وإكمال الحجم حتى خط العيار باستخدام الطور المتحرك ومزجت جيداً للحصول على محلول الفالسارتان بالتركيز (0.032 ملغ/مل).

وأخيراً تم وضع كل عينة في جهاز HPLC لبدء التحليل وحساب الكمية الفعلية للفالسارتان بشكل نسبة مئوية مما هو معنون من خلال العلاقة التالية:

$$(7) \quad 100 * (Cs/Cr) * (AUCr/AUCs)$$

حيث AUCr: مساحة القمة الموافقة للمجهول

AUCs: مساحة القمة الموافقة للعياري

Cr: تركيز الفالسارتان في محلول العينة.

Cs: تركيز المحلول العياري للفالسارتان (ملغ/مل) [75].

#### 3.3.3.7.2 المقايسة باستخدام طريقة مطيافية الأشعة فوق البنفسجية UV

قام العديد من الباحثين في الدراسات السابقة بتطوير طرائق مطيافية UV لتقدير الفالسارتان في الصيغ الصيدلانية الصلبة وفقاً لتوجيهات المؤتمر (المجلس) الدولي للتنسيق (ICH)، وطبقت في هذه الدراسة الطريقة المتبعة في الدراسة التي قام بها Sivasankara Rao G وزملاؤه [77].

#### - تحضير المحلول العياري:

تم وزن 50 ملغ من مادة الفالسارتان العيارية ونقلها إلى بالون معايرة سعة 50 مل، ثم إضافة 40 مل من الممدد (الميثانول) والتمديد إلى الحجم المطلوب، ثم أخذ 2 مل ونقلت إلى بالون معايرة سعة 100 مل والتمديد باستخدام الماء منزوع الشوارد للحصول على التركيز النهائي (20 mg/ml). وأظهرت مطيافية الفالسارتان امتصاصية عظمى عند طول موجة 250 نانومتر.

#### - تحضير السلسلة العيارية:

تم الحصول على تراكيز 5 - 10 - 15 - 20 - 25 - 30 مكغ/مل من الفالسارتان من خلال إذابة سلسلة من التراكيز 500 - 1000 - 1500 - 2000 - 2500 - 3000 مكغ من الفالسارتان في بوالين معايرة سعة 100 مل مرقمة من 1 إلى 6 وإكمال الحجم بالماء المقطر حتى خط العيار. ثم وضعت في جهاز حمام الأمواج فوق الصوتية لمدة 5 دقائق، وبعدها تم وضع العينات في خلية الكوارتز باستخدام سيرنغ ترشيح (0.45 µm) وقيست الامتصاصية عند طول موجة 250 nm باستخدام جهاز الطيف الضوئي. كررت عملية التحضير والقياس ثلاث مرات وأخذ المتوسط الحسابي لها، للحصول على معادلة مستقيم الانحدار  $(y=ax+b)$ .

#### - التحقق من مصدوقية الطريقة:

تم التحقق من مصدوقية طريقة مطيافية UV المتبعة في مقايضة محتوى الفالسارتان ضمن البدائل الصيدلانية المدروسة من خلال التأكد من خطية هذه الطريقة ودقتها وحساسيتها:

- الخطية: من خلال الاعتماد على معادلة مستقيم الانحدار لامتناسيات وتراكيز السلسلة العيارية المحضرة حيث يجب أن تكون قيمة معامل الانحدار  $R^2$  قريبة جداً من الواحد.
- الدقة: تم حساب قيمة الانحراف المعياري النسبي RSD% لامتناسية ست عينات من محلول العياري (بتركيز 20 µg/ml) بحيث يجب أن تكون أقل من 2%.
- الحساسية: من خلال حساب قيمتي حدّي الكشف الكيفي والكمي LOD و LOQ وفق مايلي:

$$\text{LOD} = 3.3 * N/B \quad (8)$$

$$\text{LOQ} = 10 * N/B \quad (9)$$

حيث: N: الانحراف المعياري النسبي للمساحة تحت منحنى السلسلة العيارية.

B: ميل مستقيم معادلة الانحدار.

#### - تحضير العينات:

تم وزن 6 عينات (مضغوطة أو كبسولة) وتحديد الوزن الوسطي لها، ثم طحنت وأخذت كمية موزونة بدقة من المسحوق مكافئة ل 50 ملغ، ثم نقلت إلى بالون معايرة سعة 50 مل وتمت إضافة 40 مل من الميثانول (الممدد) لتذوب ثم التمدديد إلى الحجم المطلوب. تم ترشيح المحلول باستخدام مرشح ميكرونية 45 ميكرومتر، وأخذ 2 مل ونقلت إلى بالون معايرة سعة 100 مل والتمديد باستخدام الماء منزوع الشوارد للحصول على تركيز 20 mg/ml. ومن ثم يتم الفحص وتسجيل الطيف عند طول موجة 250 نانومتر وحساب تراكيز الفالسارتان باستخدام المعادلة الخطية [77].

### 3.3.3.8 اختبار الانحلال Dissolution Test

تطبق دساتير الأدوية اختبار الانحلال كونه طريقة من طرائق قياس التوافر الحيوي في المختبر ( *in vitro* ).

يهدف اختبار معدل الانحلال (Dissolution Rate Testing) إلى قياس سرعة وكمية ذوبان المادة الدوائية الفعالة من الشكل الصيدلاني، ويتم عادة في أوساط مائية بوجود العوامل المساعدة على الانحلال والموجودة في صيغة الشكل الصيدلاني وذلك في فترة زمنية معينة تحت شروط مدروسة وفي درجة حرارة محددة ويكون نوعياً لكل شكل صيدلاني.

يتم التعبير عن معدل الانحلال عملياً من خلال حساب (Q%) والتي تعرف على أنها النسبة المئوية للكمية الدوائية المتحررة من الشكل الصيدلاني خلال فترة زمنية معينة.

يوضح الجدول (5) شروط اختبار الانحلال الخاصة بمضغوطات وكبسولات الفالسارتان بحسب دستور الأدوية الأمريكي:

الجدول (5): شروط اختبار الانحلال المطبقة على بدائل الفالسارتان الفموية

جهاز الانحلال المستخدم	جهاز المجداف (Apparatus 2) Paddle Method
الوسط	وقاء فوسفاتي pH=6.8
حجم الوسط	1000 ml
سرعة الجهاز	50 rpm
درجة الحرارة	37±0.5°C
زمن الاختبار	30 min
طول الموجة التحليلي (UV)	250 nm

#### - تحضير المحلول العياري بتركيز 0.08 ملغ/مل

تم وزن 80 ملغ من مادة الفالسارتان العياريّة ثم نقلت إلى بالون معايرة سعة (100 مل) وأكمل الحجم حتى خط العيار باستخدام وسط الانحلال، ثم نقل (1 مل) من المحلول السابق إلى بالون معايرة سعة (10 مل) وأكمل الحجم حتى خط العيار باستخدام وسط الانحلال ومزج بشكل جيد للحصول على محلول الفالسارتان بالتركيز المطلوب (0.08 ملغ/مل). ثم وضعت العينة في خلية الكوارتز باستخدام سيرنغ ترشيح 0.45 µm وقيست الامتصاصية عند طول موجة 250 nm باستخدام جهاز الطيف الضوئي. كررت عملية التحضير والقياس ثلاث مرات وأخذ المتوسط الحسابي [75].

#### - تحضير العينات:

تم إجراء اختبار الانحلال بحسب USP على ست عينات من كل تحضير من مضغوطات وكبسولات الفالسارتان باستخدام جهاز المجداف المؤلف من أوعية زجاجية موضوعة ضمن حمام مائي يؤمن حرارة ثابتة تعادل (37±0.5°C) كما يحوي مجدافاً معدنياً موصولاً بمولد سرعات مختلفة. إنّ جهاز المجداف



موضح في الشكلين (7,8). تم وضع وحدة جرعية واحدة في كل وعاء ضمن الجهاز الذي يتحرك بسرعة 50 دورة/دقيقة. ثم سحبت عينة حجمها 3 مل من منتصف المسافة بين سطح السائل وقمة النصل الدوار على ألا تقل المسافة عن جدران الوعاء (1 سم) وذلك خلال أزمنة 10, 20 و 30 دقيقة من بدء الاختبار. وتم ترشيح العينات المسحوبة باستخدام سيرنغ ترشيح  $0.45 \mu\text{m}$ , ثم قيس الامتصاصية عند طول موجة 250 nm, واستخدم وسط الانحلال كمنصاع [75]. تمت معايرة كمية المادة الفعالة المتحررة في العينة من خلال قياس امتصاصية كل عينة والتعبير عن النتيجة كنسبة مئوية من المحتوى المعنون (%Q) وفق العلاقة التالية:

$$Q\% = (A_v/A_s) \times (C_s/L) \times V \times D \times 100 \quad (10)$$

حيث:  $A_v$ : امتصاصية العينة

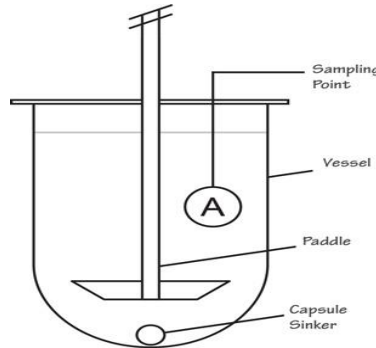
$A_s$ : امتصاصية العياري.

$C_s$ : تركيز المادة العياري mg/ml

$L$ : الكمية المعنونة

$V$ : حجم وسط الانحلال (1000 مل).

$D$ : معامل التمديد.



الشكل (7): وعاء جهاز المجداف



الشكل (8): جهاز المجداف

- تم تقدير النتائج وفقاً لحدود القبول الموضحة في الجدول (6) [99,100]. مع الأخذ بعين الاعتبار أن قيمة Q% تساوي 75% لأغلب المواد الدوائية حسب USP, ومن الممكن أن تكون Q% مساوية لقيمة 85% لمواد أخرى.

إن نسبة المادة الفعالة المنحلة بحسب الحدود الدستورية المسموحة لانهلال مادة الفالسارتان يجب ألا تقل عن 80% لكل من العينات الست المختبرة في المرحلة الأولى (على اعتبار أن قيمة Q% للفالسارتان هي 75) [75].

الجدول (6): قيم Q% وحدود القبول المسموحة

S.no.	Quantity Stage/level	Number of tablets tested	Acceptance criteria
1	S1	6	Each unit not less than Q +5 percent
2	S2	6	Average of 12 units (S1+S2) is equal to or greater than (>)Q, not more than 2 units are less than Q-15 percent and no unit is less than Q-25 percent*.
3	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 percent and no unit is less than Q-25 percent*.

\* النسبة المئوية للكمية المعنونة

### 3.3.3.8.1 مقارنة مخططات الانحلال في المختبر لبدائل الفالسارتان

تمت مقارنة منحنيات الانحلال لبدائل الفالسارتان من خلال حساب معامل التشابه f2 ومعامل الاختلاف f1 لكل تحضيرة مدروسة نسبة للمستحضر المرجعي DIOVAN® بتطبيق العلاقتين (1) و (2), وذلك بهدف معرفة تشابه سلوك انحلال الأدوية المصنعة محلياً مع المستحضر العالمي, ومدى تشابه الطبقات المدروسة فيما بينها, حيث يتشابه المستحضران في سلوك الانحلال عندما تكون قيمة f2 بين 50-100 وقيمة f1 بين 0-15.

### 4.2.10 الطرائق الإحصائية

تم إجراء التحليل الإحصائي بمساعدة البرنامج الإحصائي Statistical Package for Social Sciences (SPSS 24), باستخدام الاختبارات الإحصائية الموضحة في الجدول (7)

الجدول (7): الاختبارات الإحصائية المستخدمة

اسم الاختبار	الوصف	الاستخدام
<b>Independent Samples Test</b>	T لعينتين مستقلتين	مقارنة بين متوسطي عينتين مستقلتين
<b>ANOVA One Way</b>	تحليل التباين الأحادي	مقارنة بين متوسطات عينات مستقلة
<b>LSD</b>	الفروق الأقل معنوية	تحديد مصدر الاختلاف بين متوسطات عينات مستقلة

حيث اعتبرت الفروق هامة إحصائياً عند عتبة الدلالة ( $p \text{ value} < 0.05$ ).

## الفصل الرابع

### النتائج والمناقشة

## Results & Discussion

### 4.1 نتائج اختبار المظهر الخارجي

تبين أنّ جميع مضغوطات وكبسولات الفالسارتان مقبولة من حيث المظهر الخارجي. حيث كان سطح المضغوطات والكبسولات أملس لا يحتوي تشققات تدل على التقلع أو تبقع أو تغير في اللون. كما لم يلاحظ وجود علامات انتباج على الكبسولات، أو وجود مسحوق أو أجزاء صغيرة في أسفل الحاوية، مما يدل على جودة إغلاق الكبسولات المدروسة. ويوضح الجدول (8) نتائج هذا الاختبار.

الجدول (8): نتائج اختبار المظهر الخارجي لمضغوطات وكبسولات الفالسارتان

التحضير	الوصف الفيزيائي (الشكل واللون)	خط الكسر	نقش أو رمز
DIOVAN®	مضغوطة ملبسة بالفيلم محدبة ذات لون برتقالي فاتح	موجود	حرفين DV وعلى الوجه الآخر NVR
A	مضغوطة ملبسة بالفيلم محدبة ذات لون برتقالي فاتح	موجود	حرفين DV وعلى الوجه الآخر NVR
B	مضغوطة ملبسة بالفيلم محدبة ذات لون أحمر	موجود	لا يوجد
C	كبسولة الجسم بلون زهري والغطاء بلون رمادي	لا يوجد	لا يوجد
D	كبسولة الجسم بلون أبيض والغطاء بلون أزرق فاتح	لا يوجد	شعار الشركة على الجسم
E	كبسولة الجسم بلون أبيض والغطاء بلون أحمر	لا يوجد	اسم الدواء وعياره على الجسم وشعار الشركة على الغطاء

نلاحظ من الجدول (8) أنّ المضغوطات المدروسة كانت متماثلة في شكلها مع المستحضر الأصل DIOVAN®، مما يدل على استخدام الشركات الدوائية المحلية لقوالب تحضير متشابهة فيما بينها ومشابهة للشركة العالمية (Novartis)، وهذا بدوره سيؤدي إلى تشابه في أبعاد المضغوطات. كما نلاحظ وجود خط كسر لجميع المضغوطات المدروسة مما يضمن تجانس توزيع المادة الدوائية في نصفي المضغوطة بحيث يمكن للمريض أن يقوم بكسرها. كما نلاحظ عدم وجود أية نقوش أو رمز على سطح مضغوطات الشركة B، على خلاف الشركة A والمستحضر الأصل.

اختلفت الكبسولات المدروسة من كل شركة دوائية من ناحية اللون الخاص لكل من الجسم والغطاء كما هو موضح في الجدول السابق. وبالطبع لا تحتوي الكبسولات خط كسر فلا يمكن للمريض كسرها أو تجزئتها الجرعة لقسمين متساويين. وعلى الرغم من عدم وجود نقش على كبسولات الشركة C، فقد وجد شعار

الشركة على جسم كبسولات D, بينما لوحظ الشعار على غطاء كبسولات E واسم الدواء وعلباره على جسم كبسولات هذه الشركة.

يعود اختلاف الألوان والنقش والرموز بين مختلف التحضيرات إلى تقنيات تصنيعية واعتبارات خاصة بكل شركة دوائية, ومن المفترض ألا تؤدي هذه الاختلافات التقنية إلى اختلافات على مستوى الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمستحضرات وعلى جودتها ومطابقتها للشروط الدستورية.

## **4.2 نتائج اختبار تجانس الوزن**

أجري اختبار تجانس الوزن على جميع بدائل الفالسارتان وتم حساب الانحراف في وزن كل عينة عن الوزن الوسطي ومقارنتها مع النسب الدستورية المسموحة. حيث كان انحراف المضغوطات المسموح به دستورياً ( $\pm 7.5\%$ ) بما أن وزنها الوسطي ضمن المجال (80-250 ملغ), بينما سمح بانحراف دستوري للكبسولات ( $\pm 10\%$ ) وذلك لأن الوزن الوسطي لمحتواها أقل من 300 ملغ.

اجتازت جميع مضغوطات وكبسولات الفالسارتان هذا الاختبار, حيث كانت جميع الانحرافات ضمن المعايير الدستورية المسموحة مع ملاحظة اختلاف في القيم الخاصة بكل تحضير. ولذلك تم توضيح أكبر وأصغر قيمة للانحراف في الأوزان عن المتوسط في الجدول (9) الذي يلخص نتائج هذا الاختبار. كما يمكن الإطلاع على نتائج اختبار تجانس الوزن لمضغوطات DIOVAN® وكافة التحضيرات المدروسة من مضغوطات وكبسولات الفالسارتان في هذا البحث ضمن الملحق.

كانت الانحرافات في وزن كل مضغوة أو كبسولة عن المتوسط بالاتجاهين ويظهر ذلك واضحاً في الشكلين (9) و (10) المعبرين عن مقارنة لنتائج تجانس الوزن مع مضغوطات المستحضر العالمي لكل من مضغوطات A1 وكبسولات E1 على التوالي.

تبين النتائج في الجدول (9) أن أكبر قيمة للنسبة المئوية لانحراف وزن المضغوطات هي 3.69% للتحضير A2, بينما كانت أكبر قيمة لانحراف وزن الكبسولات هي 4.86% تعود للتحضير E2, وهي القيمة الأكبر بين جميع التحضيرات.

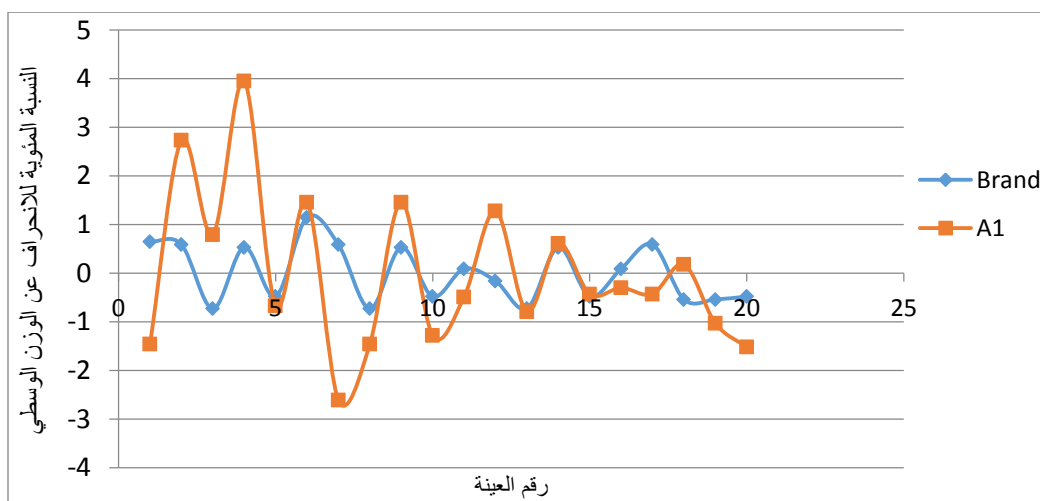
نجد بالمجمل أن مضغوطات الفالسارتان حققت نتائج أفضل من الكبسولات في هذا الاختبار. مما يدل على وجود تفاوت أكبر في أوزان محتوى الكبسولات المدروسة وتفاوتها عن الوزن الوسطي في كل تحضير وذلك بالمقارنة مع المضغوطات ذات قيم الانحراف الأقل.

يمكن أن نعزي ذلك إلى الاختلافات بين المضغوطات والكبسولات, كما يمكن أن تؤثر طريقة إجراء الاختبار وحساب الأوزان الذي قد يكون الأكثر دقة في المضغوطات منه في الكبسولات (تفريغ محتواها لحساب الوزن).

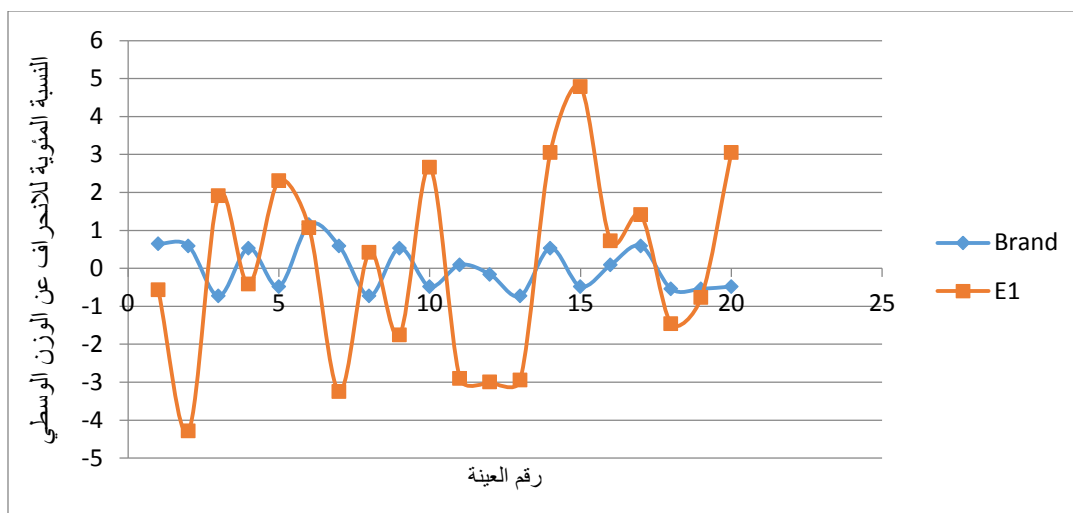
أظهرت نتائج التحليل الإحصائي باستخدام T لعينتين مستقلتين Independent Samples Test عدم وجود فرق هام إحصائياً بين متوسط أوزان عينات (مضغوطات أو كبسولات) التحضيرتين الأولى والثانية ضمن الشركة الواحدة ( $P > 0.05$ ), مما يثبت توافق التحضيرات المدروسة ضمن الشركة الواحدة.

الجدول (9): نتائج اختبار تجانس الوزن لمضغوطات وكبسولات العينات المدروسة

التحضير	الوزن الوسطي (gr) $\pm$ SD n=20	أكبر قيمة للانحراف عن الوزن الوسطي (%)	أصغر قيمة للانحراف عن الوزن الوسطي (%)
Diovan	$0.00093 \pm 0.15946$	1.15	0.09
A1	$0.00261 \pm 0.16460$	2.37	0.18
A2	$0.00253 \pm 0.16501$	<b>3.69</b>	-0.06
B1	$0.00156 \pm 0.18661$	-1.82	0.05
B2	$0.00164 \pm 0.18590$	1.94	0.05
C1	$0.00525 \pm 0.20094$	-4.30	-0.02
C2	$0.00617 \pm 0.20139$	-4.51	-0.24
D1	$0.00197 \pm 0.13351$	3.21	-0.01
D2	$0.00253 \pm 0.13354$	-4.22	-0.03
E1	$0.00513 \pm 0.20145$	<b>4.79</b>	0.42
E2	$0.00533 \pm 0.20141$	<b>4.86</b>	0.04



الشكل (9): نتائج تجانس الوزن لمضغوطات A1 ومضغوطات المستحضر العالمي



الشكل (10): نتائج تجانس الوزن لكبسولات E1 ومضغوطات المستحضر العالمي

### 5.3 نتائج تحديد أبعاد المضغوطات والكبسولات

تم تحديد أبعاد مستحضرات الفالسارتان المدروسة من خلال قياس كل من القطر Diameter والثخانة thickness للمضغوطات كما هو موضح في الجدول (10). ويوضح الجدول (11) نتائج قياس طول الكبسولة Capsule length للمكبسولات المختبرة. وتم التعبير عن هذه النتائج من خلال المتوسط الحسابي لكل تحضيرية  $\pm$  الانحراف المعياري SD.

الجدول (10): نتائج تحديد أبعاد المضغوطات لجميع العينات المدروسة

التحضيرة	القطر (mm) SD $\pm$ n=10	الثخانة (mm) SD $\pm$ n=10
Diovan®	0.226 $\pm$ 7.79	0.0539 $\pm$ 3.1892
A1	0.136 $\pm$ 7.92	0.1136 $\pm$ 3.2527
A2	0.393 $\pm$ 7.76	0.0728 $\pm$ 3.2894
B1	0.265 $\pm$ 7.96	0.1421 $\pm$ 3.4072
B2	0.284 $\pm$ 7.97	0.1746 $\pm$ 3.8546

الجدول (11): نتائج تحديد أبعاد الكبسولات لجميع العينات المدروسة

التحضيرة	طول الكبسولة (mm) $\pm$ SD n=10
C1	0.8782 $\pm$ 18.084
C2	0.9911 $\pm$ 18.24
D1	0.7382 $\pm$ 17.955
D2	1.0161 $\pm$ 18.002
E1	0.9318 $\pm$ 18.165
E2	0.9354 $\pm$ 18.02

نلاحظ من الجدول (10) تقارب أبعاد المضغوطات وعدم وجود اختلافات جوهرية فيما بينها وعن المستحضر العالمي (Diovan®).

وكانت أيضاً أبعاد الكبسولات متقاربة كما هو موضح في الجدول (11) مع ملاحظة أن كبسولات الشركة D1 كانت أبعادها أصغر من باقي التحضيرات المدروسة (17.955 مم) بينما كان طول كبسولات C2 هو الأكبر.

يمكن أن تدل هذه الاختلافات البسيطة في الأبعاد إما على تشابه في الأجهزة المستخدمة في التحضير، أو قد يكون بسبب تشابه في شروط عملية التحضير (زمن العجن والخلط وقوة الضغط المطبقة أو عملية تحضير الكبسولات وتعبئتها) التي تعتمد عليها الشركات الدوائية أثناء عمليات تحضير الصيغ الصيدلانية.

على العموم تعتبر تأثيرات الأبعاد في الاختبارات الفيزيوكيميائية المجراة لاحقاً كاختباري التفكك والانحلال غير مهمة، حيث تؤدي عوامل أخرى الدور الأهم في سلوك تحرر الدواء مثل العوامل الداخلة في تركيب الصيغة والسواغات.

#### 4.4 نتائج اختبارات المقاومة الميكانيكية

تمت دراسة مقاومة بدائل الفالسارتان الفموية للظروف والعوامل التي تخضع لها خلال النقل والتخزين من خلال تطبيق اختباري القساوة والهشاشة. وأظهرت التحضيرات المدروسة مقاومة ميكانيكية جيدة.

اجتازت مضغوطات الفالسارتان اختبار القساوة وذلك بناءً على المجال الذي تحدده المعامل الدوائية (8-12 kp) لعدم وجود قيم دستورية خاصة بالقساوة. يوضح الجدول (12) نتائج اختبار القساوة المطبق على المضغوطات وتم التعبير عنها من خلال المتوسط الحسابي. تبين النتائج وجود تفاوت في متوسط قيم القساوة للعينات المدروسة، فكانت أعلى قيمة لمتوسط القساوة هي 11.27 لمضغوطات الشركة B1، بينما كانت أقل قيمة 7.72 وتعود لمضغوطات A1.



وبينت الدراسة أن جميع المضغوطات المختبرة من الشركات المحلية ومضغوطات المستحضر العالمي (Diovan®) اجتازت اختبار الهشاشة كما هو موضح في الجدول (12)، حيث أظهرت هشاشة جيدة (أقل من 1%)، وكان لمضغوطات الشركة B2 أكبر نسبة للهشاشة (0.44) بينما كانت (0.04) و (0.05) لكل من مضغوطات المستحضر العالمي و B1 على التوالي.

وأظهرت أيضاً كبسولات الفالسارتان المختبرة من باقي الشركات الدوائية قيم هشاشة متوافقة مع المعايير المطلوبة، وكما هو ملاحظ من الجدول (13) أن كبسولات C1 ذات قيمة هشاشة أقل من باقي التحضيرات (0.34) بينما كانت أكبر نسبة (0.69) لكبسولات D2.

وكانت مضغوطات الفالسارتان المدروسة ذات قيم هشاشة أقل من نظيرتها الكبسولات نظراً لكونها ملبسة بالفيلم ذات هشاشة منخفضة.

الجدول (12): نتائج اختبارات المقاومة الميكانيكية للمضغوطات المدروسة

التحضيرة	متوسط القساوة (kp) $SD \pm$ n=10	الهشاشة % $SD \pm$ n=10
Diovan	$0.892 \pm 9.94$	$0.023 \pm 0.04$
A1	$0.943 \pm 7.72$	$0.021 \pm 0.17$
A2	$0.780 \pm 8.44$	$0.030 \pm 0.24$
B1	$0.969 \pm 11.27$	$0.023 \pm 0.05$
B2	$1.222 \pm 9.82$	$0.022 \pm 0.44$

الجدول (13): نتائج اختبار الهشاشة للكبسولات المدروسة

التحضيرة	الهشاشة % $SD \pm$
C1	$0.050 \pm 0.34$
C2	$0.046 \pm 0.46$
D1	$0.044 \pm 0.45$
D2	$0.052 \pm 0.69$
E1	$0.054 \pm 0.67$
E2	$0.058 \pm 0.53$

تعكس هذه النتائج قدرة الأشكال الصيدلانية المدروسة على مقاومة العمليات المختلفة حتى وصولها إلى يد المريض. كما تبين جودة كبيرة في تقنية الإغلاق المطبقة ونجاح اختبار الملء الأدنى الخاصين

بالكبسولات, وهذا يتوافق مع نتيجة اختبار المظهر الخارجي بعدم وجود أي أجزاء أو مسحوق في أسفل الحاوية.

وتأتي أهمية اختبار القساوة أيضاً من خلال تأثيره في بعض الاختبارات الفيزيائية اللاحقة مثل اختبار التفنت, فقد يستغرق تفنت المضغوطات الأقل قساوة زمناً أقل.

#### **4.6 نتائج اختبار التفنت**

إن تفنت المستحضرات الفموية (كبسولات أو مضغوطات) هو مرحلة أساسية للحصول على التوافر الحيوي ومن ثم على التأثير والفعالية الدوائية.

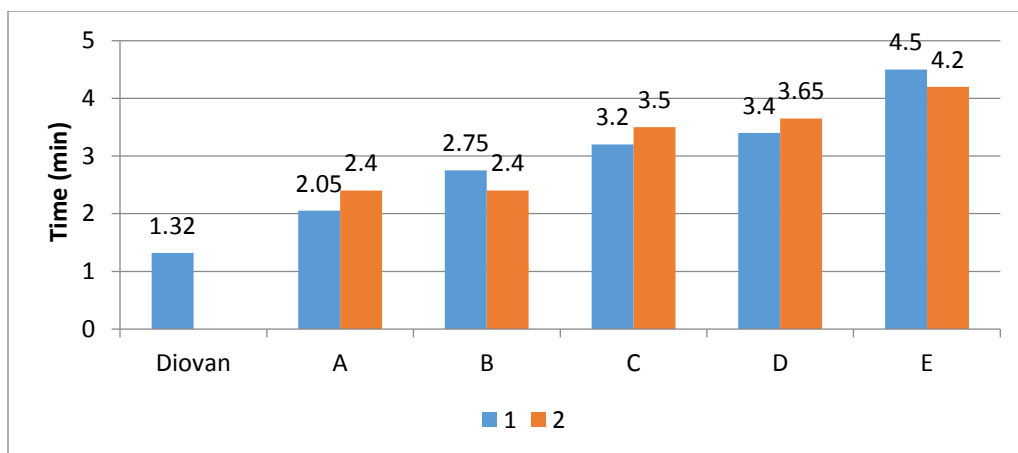
أجري اختبار التفنت على ست وحدات جرعية من كل طبخة دوائية مدروسة, حيث تم تطبيق الفحص A على المضغوطات (قطرها أصغر من 18 ملم), بينما طبق الفحص B على الكبسولات (طولها أكبر من 18 ملم). ثم تم حساب زمن التفنت ويوضح الشكل (11) الزمن الخاص بكل تحضير, بحيث يعبر عنه بالدقائق ومن خلال المتوسط الحسابي.

لا توجد متطلبات دستورية لاختبار التفنت لكن يجب ألا يتجاوز زمن التفنت 30 دقيقة (لكل من كبسولات ومضغوطات الفالسارتان الملبسة بالفيلم). وتبين من الشكل (11) أن جميع العينات المدروسة اجتازت هذا الاختبار, وكانت أعلى قيمة لمتوسط زمن التفنت هي لكبسولات الشركة E1 وهي أربع دقائق وخمسون ثانية (4.50), بينما كانت أقل قيمة لمتوسط زمن التفنت هي لمضغوطات المستحضر العالمي وهي دقيقة وإثنتان وثلاثون ثانية (1.32).

يمكن أن نعزي سبب اختلاف زمن التفنت بين المضغوطات والكبسولات المدروسة إلى عدة عوامل أهمها اختلاف الشكل الصيدلاني بالإضافة إلى أسباب تقنية مثل قوة الضغط المطبقة على المستحضرات خلال عملية التصنيع, إلى جانب الاختلاف في المواد الداخلة في تركيب الصيغة وبشكل خاص السواغات المستخدمة والتي قد لا تصرح عنها كافة الشركات الدوائية.

لم تتجاوز أزمدة تفنت جميع بدائل فالسارتان المدروسة 5 دقائق مع ملاحظة تفنت المضغوطات بشكل أسرع من الكبسولات. كما من الممكن أن تؤثر هذه النتائج في نتائج اختبار الانحلال لاحقاً كونه مرحلة أولية لتحرر المادة الدوائية وانحلالها.

يمكن تفسير تفنت الأشكال المدروسة بسرعة نظراً لاحتوائها على سواغات عالية التفنت وهي كروسبوفيدون CP في المضغوطات وكروسكارمیلوز الصوديوم CCS في الكبسولات حيث ساهمت هذه العوامل إلى جانب سواغات أخرى في تفنت هذه المستحضرات بزمن أقل وقد تم توضيح أهمية استخدامها في صيغ الفالسارتان في العديد من الدراسات المطبقة لتحسين سلوك تحرر الفالسارتان [80,85,86].



الشكل (11): نتائج اختبار التفنت

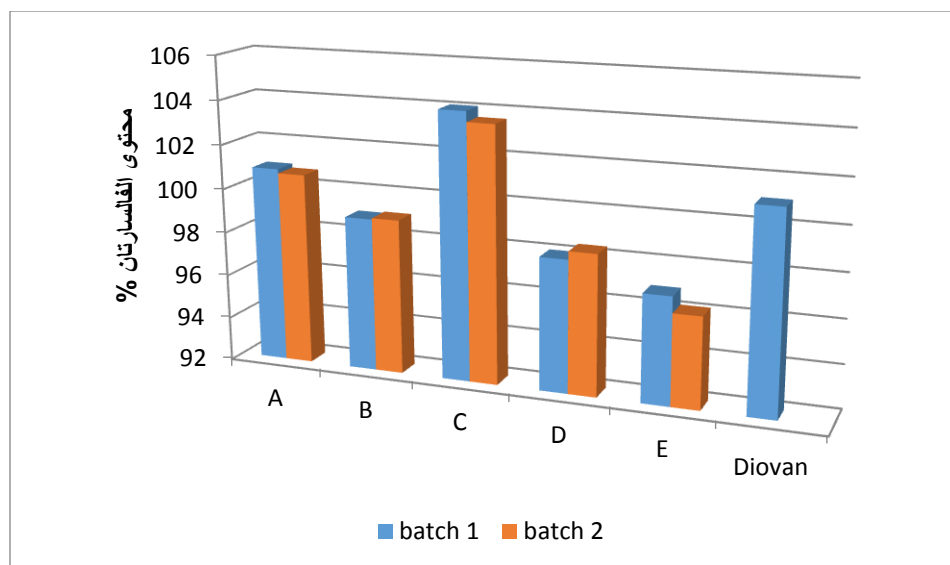
#### 4.6 نتائج اختبار تجانس الوحدات الجرعية

تم تطبيق اختبار تباين الوزن على مستحضرات الفالسارتان بدلاً من اختبار تجانس المحتوى للتحقق من تجانس الوحدات الجرعية المدروسة. أجري هذا الاختبار من خلال حساب المحتوى الإفرادى لكل وحدة جرعية ومن ثم متوسط المحتوى الإفرادى للوحدات الجرعية العشر المختبرة من كل تحضير (X%) وذلك من خلال العلاقة (9).

يلخص الجدول (14) نتائج اختبار تجانس الوحدات الجرعية لكافة بدائل الفالسارتان المدروسة، كما يوضح الشكل (12) نتائج المحتوى الإفرادى لكل الطبقات المدروسة (تم التعبير عنها بالمتوسط الحسابي).

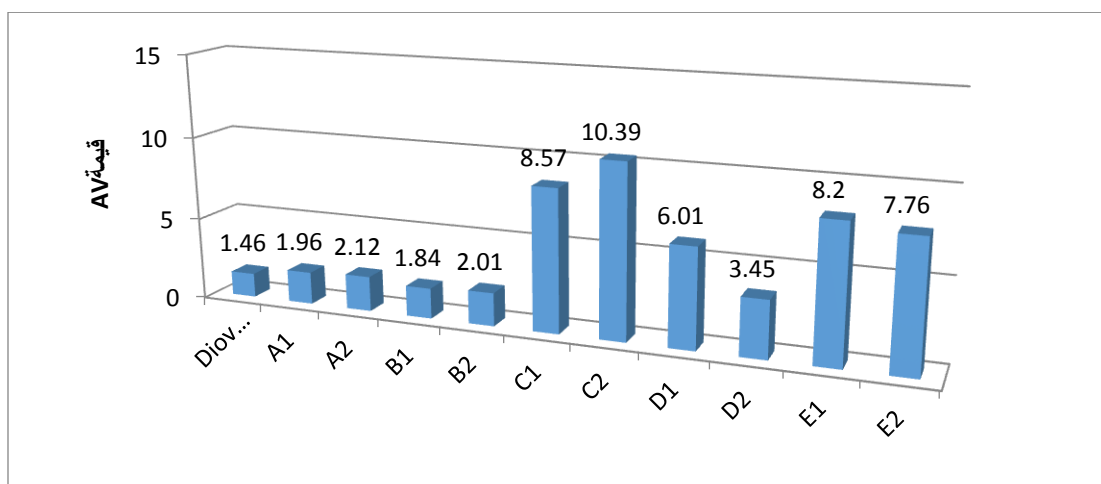
الجدول (14): نتائج اختبار تجانس الوحدات الجرعية لبدايل الفالسارتان المدروسة

Batch. N	A	Content range	X% ± SD	RSD%
Diovan	101.08	(100.34 – 102.24)	101.08 ± 0.6098	0.60
A1	100.89	(99.65 – 102.48)	100.89 ± 0.8176	0.81
A2	100.71	(98.98 – 101.61)	100.71 ± 0.8854	0.88
B1	98.98	(97.63 – 100.28)	98.98 ± 0.7652	0.77
B2	99.04	(98.14 – 100.80)	99.04 ± 0.8388	0.85
C1	104.07	(100.50 – 107.06)	104.07 ± 2.4995	2.40
C2	103.60	(99.31 – 108.12)	103.601 ± 3.4542	3.33
D1	98.03	(94.02 – 101.29)	98.03 ± 2.3098	2.36
D2	98.40	(95.94 – 100.58)	98.526 ± 1.3978	1.42
E1	96.90	(93.81 – 101.35)	96.902 ± 2.7491	2.84
E2	96.17	(93.22 – 98.92)	96.17 ± 2.2624	2.35



الشكل (12): محتوى الفالسارتان الإفرادي (%) في المضغوطات والكبسولات المدروسة

تم حساب قيمة القبول لجميع المضغوطات والكبسولات المدروسة (AV) للتأكد من مطابقتها للمواصفات الدستورية وتقييم جودتها. إنَّ قيم القبول موضحة في الشكل (13).



الشكل (13): قيم القبول AV الخاصة باختبار تجانس الوحدات الجرعية لبدائل الفالسارتان

أظهرت جميع المضغوطات والكبسولات المختبرة تجانساً في توزيع الفالسارتان ضمنها، فقد حققت جميع التحضيرات قيم قبول ضمن الحدود الدستورية المسموح بها، حيث كانت جميع القيم أصغر من 15 كما هو موضح في الشكل (13).

تبين أنّ أصغر قيمة تعود للمستحضر المرجعي وبلغت 1.46, كما كانت القيم العائدة لباقي المضغوطات المختبرة قريبة من قيمة قبول المستحضر العالمي. بينما كانت قيم القبول الخاصة بتحضيرات الكبسولات أكبر من قيم المضغوطات, ووجدنا أنّ أكبر قيمة 10.39 كانت لكبسولات التحضيرة C2. يدل ذلك على تجانس أقل في توزيع المادة الفعالة ضمن كبسولات الفالسارتان بالمقارنة مع المضغوطات.

ويمكن أن تعود الأسباب في ذلك كما ذكر سابقاً إلى اختلافات بين طبيعة الشكّلين الصيدلانيين المدروسين, إلى جانب العمليات الصيدلانية المطبقة عليها ولاسيما عملية مزج مكونات الصيغة بحيث يكون المزج متجانس بشكل أكبر وبالتالي تتوزع المادة الفعالة بشكل أفضل في المضغوطات منه في الكبسولات.

أكد التحليل الإحصائي باستخدام T عدم وجود فرق هام إحصائياً بين متوسط المحتوى للتحضيرتين الأولى والثانية ضمن الشركة الواحدة ( $P>0.05$ ), مما يؤكد اتساق وتوافق مضغوطات وكبسولات الفالسارتان ضمن الشركة الواحدة في هذا الاختبار.

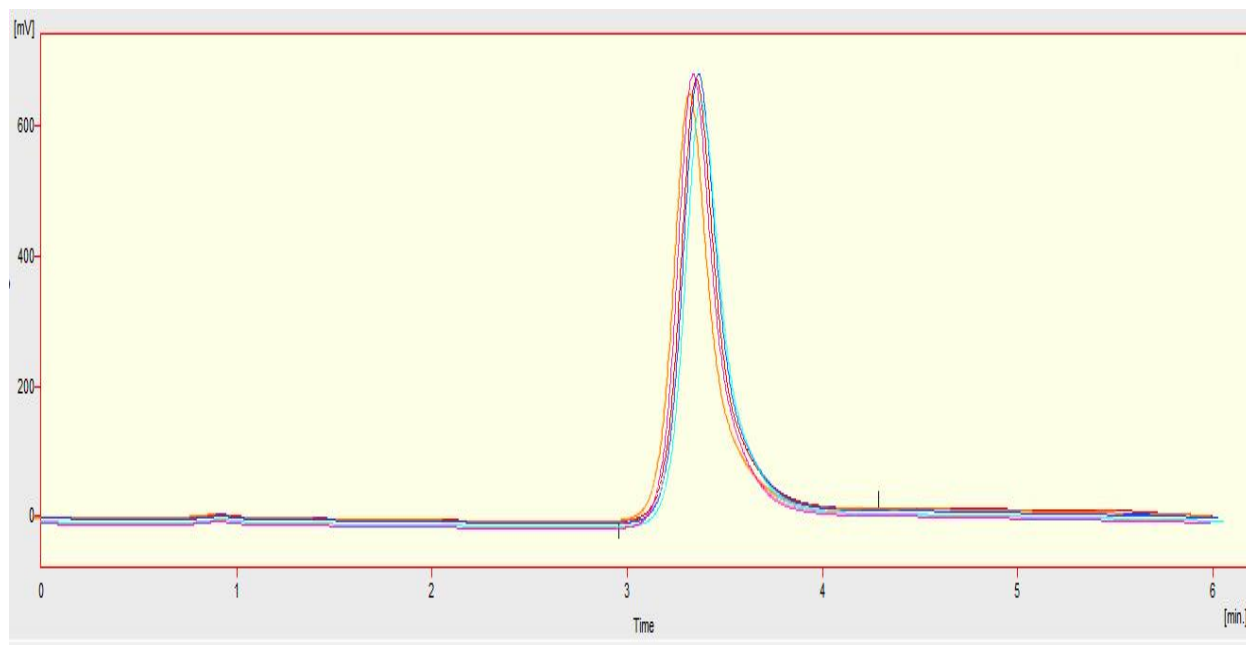
وأظهرت نتائج التحليل الإحصائي باستخدام اختبار تحليل التباين الأحادي ANOVA وجود فرق هام إحصائياً بين متوسطات محتوى مضغوطات وكبسولات كافة الشركات المدروسة بالمقارنة مع مضغوطات المستحضر المرجعي Diovan ( $P<0.05$ ) ماعدا مضغوطات الشركة A ( $P>0.05$ ), ومنه نستنتج تشابه مضغوطات A فقط مع الدواء المرجعي DIOVAN® فيما يتعلق باختبار تجانس الوحدات الجرعية.

#### 4.7 نتائج اختبار المقايسة

أجريت مقايسة محتوى المضغوطات والكبسولات من الفالسارتان باتباع الطريقة الدستورية (من خلال HPLC) ومن ثم تمت مقارنة النتائج مع طريقة مطيافية الأشعة فوق البنفسجية UV.

##### 4.7.1 نتائج المقايسة وفق طريقة HPLC:

تم التحقق من ملاءمة النظام الكروماتوغرافي للطريقة الدستورية المعدلة التي تم استخدامها في مقايسة كمية الفالسارتان في المضغوطات والكبسولات وذلك قبل البدء بمقايسته في العينات المدروسة. ويوضح في الشكل (14) الكروماتوغرام الخاص بملاءمة النظام المستخدم للطريقة التحليلية بحيث كان زمن الاحتباس 3.35 دقيقة.



الشكل (14): الكروماتوغرام الخاص بملاءمة النظام

تبين نتائج ملاءمة النظام الموضحة في الجدول (15) بأن الطريقة المدروسة ذات تكرارية ممتازة, حيث كانت قيمة الانحراف المعياري النسبي أقل من 2% لكل من زمن الاحتباس  $R_t$  والمساحة تحت المنحني AUC, مما يؤكد على ملاءمتها في مقايسة الفالسارتان ضمن أشكاله الصيدلانية الفموية.

الجدول (15): نتائج ملاءمة النظام الكروماتوغرافي

Peak (valsartan) 225 nm	Retention Time (min)	Area Under Curve (AUC)
Injection 1	3.343	8481.794
injection 2	3.353	8718.306
Injection 3	3.347	8673.362
Injection 4	3.357	8730.199
Injection 5	3.347	8716.843
<b>Avg</b>	<b>3.3494</b>	<b>8664.101</b>
<b>SD</b>	<b>0.004964</b>	<b>104.18</b>
<b>RSD</b>	<b>0.15</b>	<b>1.20</b>

كما كانت هذه الطريقة ذات قدرة جيدة على فصل الفالسارتان في أشكاله الصيدلانية والحصول على قمة كروماتوغرافية واضحة بزمان احتباس قليل (3.350 دقيقة), وهذا يتوافق مع تعيين محتوى الفالسارتان باستخدام طريقة RP-HPLC في إحدى الدراسات التحليلية السابقة التي استخدم فيها نفس مكونات الطور المتحرك المستخدم في دراستنا وكان زمن الاحتباس (3.50 دقيقة) [73].

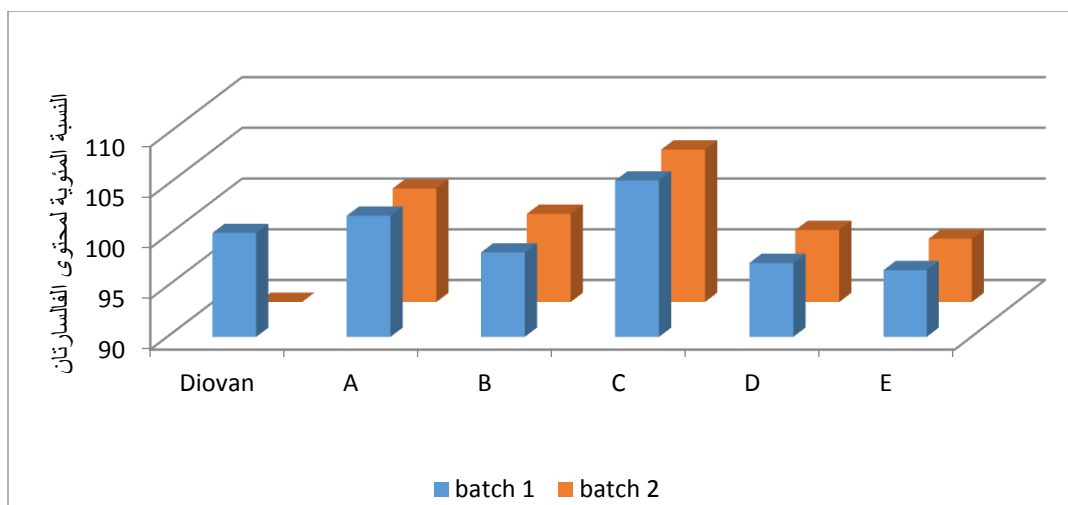
تم تعيين تركيز الفالسارتان لكل تحضير من خلال تحليل العينات ضمن جهاز HPLC وحساب الكمية الفعلية من الفالسارتان من خلال المساحة تحت المنحني.

يجب أن تكون النسبة المئوية لمحتوى الفالسارتان ضمن المجال (95-105)% وذلك وفقاً للمتطلبات الدستورية. نلاحظ من الجدول (16) الذي يلخص نتائج هذا الاختبار أن قيم جميع التحضيرات ضمن المجال المسموح به فيما عدا كبسولات التحضيرتين C1 و C2 تجاوزت النسبة السابقة بمقدار (0.413 و 0.025) على التوالي. وحقت كبسولات E على عكس كبسولات C النسبة المئوية الأقل, بينما كانت مضغوطات الشركة A ذات قيم أقرب إلى المستحضر المرجعي بالمقارنة مع باقي التحضيرات المدروسة. إن النسب المئوية لمحتوى الفالسارتان في جميع التحضيرات موضحة في الشكل (15).

نسنتج أن المضغوطات تحتوي نسباً أفضل لتركيز الفالسارتان بالمقارنة مع الكبسولات. مما يوضح تفوق المضغوطات على الكبسولات في الاختبارات الكيميائية (تجانس الوحدات الجرعية ومقايضة المادة الفعالة) وهذا يتوافق مع نتائج الاختبارات السابقة.

الجدول (16): نتائج مقايضة بدائل الفالسارتان وفق طريقة HPLC

Batch. N	C (mg) $\pm$ SD	Content % $\pm$ SD
Diovan	80.3 $\pm$ 1.001	100.2 $\pm$ 1.250
A1	81.7 $\pm$ 1.273	101.9 $\pm$ 1.589
A2	81.1 $\pm$ 0.727	101.2 $\pm$ 0.907
B1	78.8 $\pm$ 0.581	98.3 $\pm$ 0.726
B2	79.1 $\pm$ 0.690	98.7 $\pm$ 0.861
C1	84.4 $\pm$ 0.432	105.4 $\pm$ 0.540
C2	84.1 $\pm$ 0.144	105.0 $\pm$ 0.180
D1	77.9 $\pm$ 0.838	97.3 $\pm$ 1.047
D2	77.8 $\pm$ 0.467	97.1 $\pm$ 0.583
E1	77.4 $\pm$ 0.451	96.6 $\pm$ 0.563
E2	77.1 $\pm$ 1.210	96.2 $\pm$ 1.510

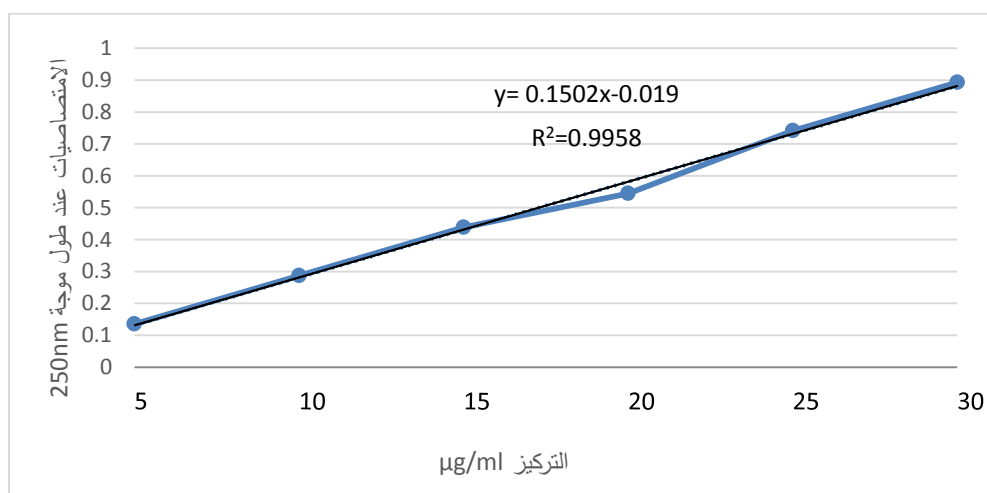


الشكل (15): محتوى الفالسارتان (%) في البدائل الصيدلانية (بحسب HPLC)

وتبين الدراسة الإحصائية إتساق جميع تحضيرات الفالسارتان ضمن الشركة الواحدة، حيث أظهرت نتائج التحليل الإحصائي باستخدام T عدم وجود فروق هامة بين متوسط محتوى الفالسارتان لتحضيرات كل شركة مدروسة.

#### 4.7.2 نتائج المقايسة وفق مطيافية الأشعة فوق البنفسجية

تمت مقايسة تراكيز السلسلة العيارية للفالسارتان والتعبير عن النتائج من خلال معادلة مستقيم الانحدار  $Y = (0.1502x - 0.019)$  الموضحة في الشكل (16).



الشكل (16): السلسلة العيارية للفالسارتان



تم التحقق من مصدوقية الطريقة التحليلية حيث كانت قيمة معامل التحديد  $R^2$  مساوية لـ 0.9958, مما يدل على خطية هذه الطريقة ضمن مجال التراكيز (5-30 µg/ml). وكانت قيم ( $RSD\% < 2\%$ ) لنسب الامتصاصيات الخاصة بالمحلول العياري كما هو موضح في الجدول (17) مما يؤكد على دقة هذه الطريقة. كما كانت قيمتا حد الكشف الكيفي والكمي هي (0.45 µg/ml و 1.36 µg/ml) على الترتيب مما يدل على حساسية طريقة مطيافية UV في تعيين محتوى الفالسارتان ضمن بدائله الصيدلانية الفموية.

الجدول (17): نتائج دقة طريقة مطيافية UV

S.N	1	2	3	4	5	6	Avg	SD	RSD%
Abs	0.286	0.285	0.284	0.285	0.283	0.286	0.285	0.00169	0.60

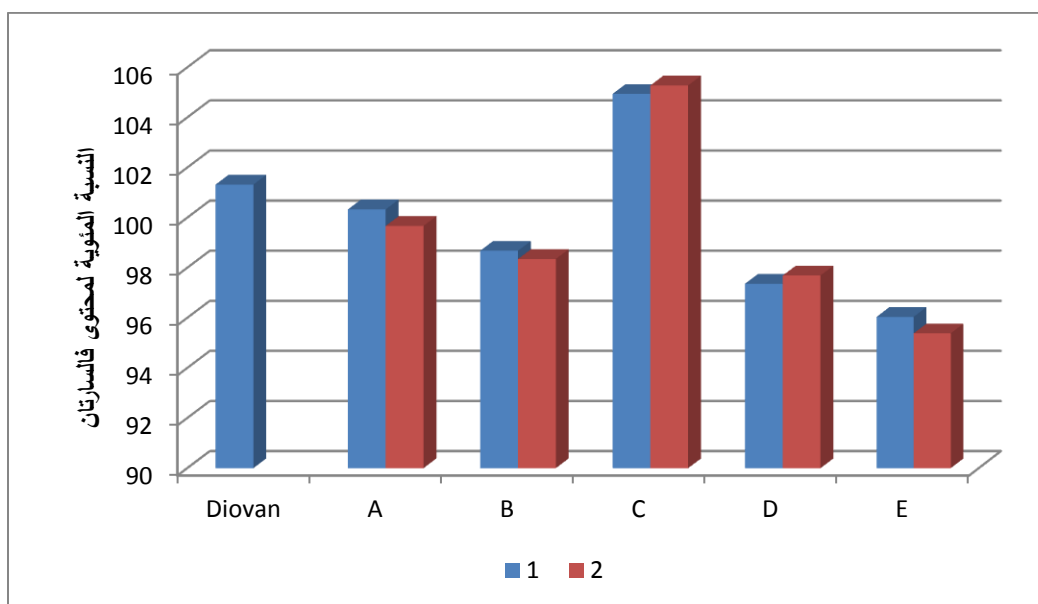
أجريت مقايسة المضغوطات والكبسولات المدروسة في جهاز مطيافية UV وتم تسجيل الامتصاصيات الخاصة بكل عينة, ومن ثم حساب تركيز الفالسارتان, وحصلنا على النتائج التي تمثل النسبة المئوية لمحتوى الفالسارتان في البدائل المختبرة بالاعتماد على معادلة مستقيم الانحدار السابقة. تم التعبير عن هذه القيم من خلال المتوسط الحسابي لنتائج كل تحضيرة مدروسة في الجدول (18).

الجدول (18): نتائج مقايسة مستحضرات الفالسارتان وفق طريقة مطيافية UV

Batch.N	Content (mg) ± SD	Content%± SD
Diovan	81.6 ± 0.434	102.0 ± 0.543
A1	80.7 ± 0.377	100.9 ± 0.471
A2	79.6 ± 0.426	99.5 ± 0.533
B1	79.2 ± 0.496	99.0 ± 0.620
B2	78.6 ± 0.377	98.2 ± 0.471
C1	85.1 ± 0.497	106.4 ± 0.622
C2	84.4 ± 0.531	105.5 ± 0.664
D1	78.3 ± 0.561	97.9 ± 0.701
D2	77.2 ± 0.808	96.5 ± 1.010
E1	76.7 ± 0.558	95.9 ± 0.697
E2	76.9 ± 0.723	96.1 ± 0.904

تبين من الجدول السابق أن النسب المئوية لمحتوى المستحضرات ضمن المجال الدستوري المسموح ماعدا كبسولات التحضيرتين C1 و C2 تجاوزت النسبة الدستورية المسموحة بمقدار 1.358% و 0.527% على التوالي، وكانت أقل قيمة لكبسولات E2 (95.152) إلا أنها أعلى من الحد الأدنى المسموح. ويوضح الشكل (17) النسب المئوية لمحتوى الفالسارتان وفق هذه الطريقة.

تتوافق هذه النتائج مع نتائج المقايسة وفق الطريقة الدستورية السابقة والتي تؤكد على أن محتوى المضغوظات أفضل من الكبسولات.



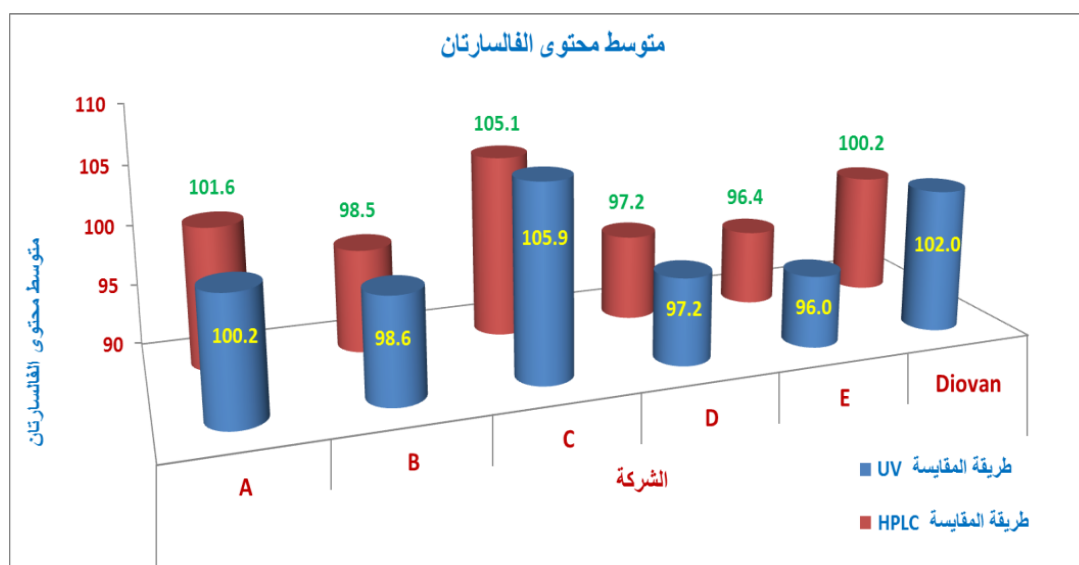
الشكل (17): نتائج مقايسة بدائل الفالسارتان (بحسب مطيافية UV)

### 4.7.3 مقارنة الطريقتين المتبعتين في مقايسة الفالسارتان:

إنّ طريقة مطيافية UV المستخدمة في تعيين محتوى الفالسارتان في التحضيرات المدروسة هي طريقة جيدة بسيطة وسريعة وذات تكلفة أقل بالمقارنة مع المقايسة باتباع الطريقة الدستورية باستخدام جهاز HPLC. فقد وجدنا تقارباً في النسب المئوية لمحتوى الفالسارتان في العينات المدروسة عند مقارنة نتائج كلتا الطريقتين كما هو موضح في الشكل (18).

وتم إجراء تحليل إحصائي باستخدام T لتوضيح مدى تقارب النتائج، وتبين عدم وجود فرق هام إحصائياً بين متوسط محتوى الفالسارتان الناتج من المقايسة بطريقتي UV و HPLC ( $P > 0.05$ ). وبذلك نجد أن تطبيق طريقة مطيافية UV يقلل الكلفة والوقت اللازم لإجراء التحليل كما أن الجهاز متوفر بسهولة على عكس طريقة HPLC التي تحتاج إلى وقت أطول وجهاز مكلف والكثير من المذيبات وهذا يتوافق مع بعض الدراسات السابقة [104].

وبناءً على ذلك، نوصي باستخدام طريقة مطيافية الأشعة فوق البنفسجية لمراقبة أشكال الفالسارتان الصيدلانية الفموية أثناء التصنيع (IPQC) نظراً للحاجة إلى السرعة في إجراءاتها، واللجوء إلى طريقة الكروماتوغرافيا الدستورية في تحليل الشكل الصيدلاني النهائي لأنها طريقة نوعية وإنتقائية تعطي نتائج ذات دقة أكبر في تحديد كمية الفالسارتان في المضغوطات والكبسولات المختبرة، وذلك من خلال تقديمها لكروماتوغرامات أوضح وأدق ذات قدرة أكبر على الفصل وقدرة أفضل في تعيين تركيز المادة الدوائية المدروسة، إلى جانب قدرتها على إعطاء معلومات تفصيلية (مثل تحبه وتذيل القمة، زمن الاحتباس، عدد الصفائح النظرية...)، كما يمكنها الكشف عن وجود شوائب ونواتج تخرب وخاصة أن المستحضر المدروس حساس للتخرب.



الشكل (18): نتائج مقايسة الفالسارتان وفق طريقتي HPLC و UV

#### 4.8 نتائج اختبار الانحلال

يعد اختبار الانحلال من الاختبارات المهمة لتقييم سلوك تحرر البدائل الصيدلانية في المختبر *in vitro* وللتنبؤ بسلوك المنتج الصيدلاني عند الأحياء *in vivo*. حيث يستخدم لدراسة تأثير السواغات وطريقة التحضير ومتغيرات التصنيع في تحرر المادة الدوائية الفعالة من الأشكال الجرعية الصيدلانية. كما تتم مقارنة مرتسمات الانحلال لإثبات تشابه الأشكال الجرعية الصيدلانية وبالتالي تقييم تكافؤها الصيدلاني.

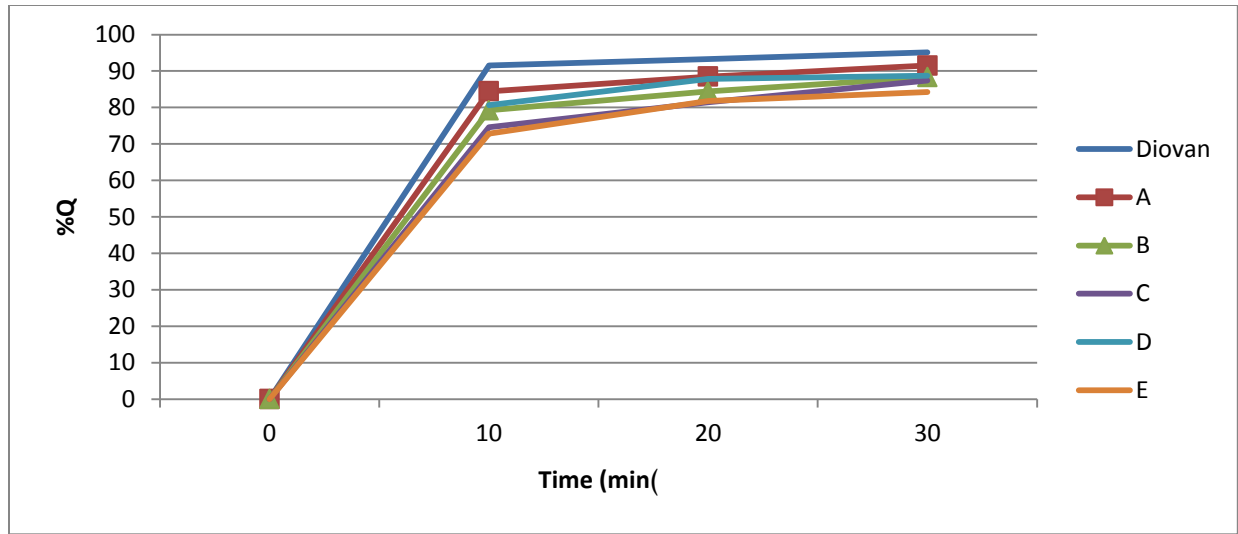
تمت دراسة سلوك تحرر الفالسارتان من أشكاله الصيدلانية المدروسة خلال فواصل زمنية متساوية, حيث تم تسجيل قيم الامتصاصيات في جهاز UV ومن ثم حساب النسبة المئوية المتحررة (Q%) من جميع العينات الست المختبرة من كل تحضيرة دوائية عند كل فترة زمنية (10-20-30) دقيقة.

يظهر الجدول (19) متوسط قيم Q% لمضغوطات وكبسولات الفالسارتان عند كل فاصل زمني. نلاحظ أن جميع التحضيرات المدروسة اجتازت هذا الاختبار, فقد كانت قيم Q% أكبر من القيمة المسموح بها دستورياً لدواء الفالسارتان (80%) في نهاية الاختبار. وكانت نسبة انحلال المستحضر العالمي هي الأفضل (95.13%). وأيضاً انحلت مضغوطات A و B بشكل جيد حيث كانت النسبة المتحررة من مضغوطات A2 الأقرب إلى نسبة Q للمستحضر العالمي.

ونلاحظ من الجدول (19) أن نسبة ذوبان كبسولات الفالسارتان المدروسة أقل نسبياً بالمقارنة مع المضغوطات حيث كانت كبسولات E1 ذات النسبة الأقل (83.49%). كما يوضح الشكل (19) مقارنة مرتسمات الانحلال لجميع بدائل فالسارتان مع المستحضر العالمي.

الجدول (19): متوسط قيم Q% لكافة بدائل الفالسارتان خلال فواصل زمنية متساوية

Batch. N	Q% ± SD		
	10 min	20 min	30 min
Diovan	91.5 ± 0.720	93.3 ± 1.593	95.1 ± 1.139
A1	81.5 ± 1.602	85.5 ± 2.719	88.5 ± 1.625
A2	87.4 ± 1.226	91.4 ± 1.793	94.5 ± 1.147
B1	79.4 ± 1.335	85.7 ± 2.253	88.8 ± 1.925
B2	79.0 ± 1.626	83.1 ± 2.487	87.7 ± 2.151
C1	74.1 ± 1.669	81.4 ± 3.351	86.2 ± 2.038
C2	75.0 ± 2.146	81.5 ± 2.274	88.7 ± 3.040
D1	83.6 ± 1.353	88.8 ± 2.408	90.4 ± 2.185
D2	77.7 ± 2.456	86.9 ± 2.906	86.9 ± 2.185
E1	72.7 ± 2.359	80.9 ± 2.644	83.5 ± 1.766
E2	73.0 ± 1.905	82.7 ± 2.450	85.1 ± 2.759



الشكل (19): مرتسمات انحلال بدائل الفالسارتان والمستحضر العالمي

تتوافق نسب انحلال التحضيرات مع قيم أزمنة التفكك حيث استغرق تفكك كبسولات E1 الزمن الأكبر، بينما كانت مضغوطات المستحضر العالمي ذات زمن التفكك الأقل بالمقارنة مع باقي الطبقات المدروسة.

ومن الجدير ملاحظته أن أشكال الفالسارتان الفموية تفككت بسرعة وهذا يؤكد أهمية الحصول على بدء تأثير سريع لتحقيق الاستجابة العلاجية السريعة الخافضة للضغط ويوضح أيضاً أهمية المحاولات العديدة لتحضيره ضمن أشكال صيدلانية جديدة تؤمن تحرره وذوبانه بشكل أسرع [104].

لذلك تمت مقارنة سلوك تحرره في المرحلة الأولى من اختبار الانحلال، فقد لوحظ اختلاف نسبة ذوبانه بين الشكلين الصيدلانيين المدروسين وبشكل خاص خلال العشر دقائق الأولى من زمن الاختبار وذلك على الرغم من انحلال الكمية المطلوبة دستورياً من جميع التحضيرات بعد نصف ساعة.

يبين الجدول (19) أنّ الكمية المتحررة من الفالسارتان أكبر من 80% بعد مرور 10 دقائق فقط على بدء الاختبار لكل من مضغوطات المستحضر العالمي والشركة A وكبسولات التحضير D1 فقط، كما حررت مضغوطات الشركة B الفالسارتان بنسبة قريبة جداً من النسبة الدستورية، بينما كانت النسبة المتحررة من تحضيرات الكبسولات (معداً D1) أقل من 80%. إن تفاوت نتائج الانحلال بين تحضيرات الفالسارتان بشكل أكبر في العشر دقائق الأولى يؤكد على فكرة تفوق المضغوطات على الكبسولات من خلال سرعة انحلالها وتحريرها للمادة الفعالة كما في الاختبارات السابقة.

تؤدي مجموعة من العوامل دوراً كبيراً في تفسير هذه النتائج وأهمها تنوع الشكلين المدروسين بين مضغوطات وكبسولات، بحيث من الممكن أن تختلف الشركات الدوائية في مصدر المادة الأولية وسواغات البدائل المدروسة من حيث نوعها ومصدرها وكميتها.

إنّ وجود طبقة التلبيس بالفيلم من الأمور المهمة أيضاً ضمن هذا السياق والتي من الممكن أن تفسر تفوق المضغوطات وذلك لإحتواء هذه الطبقة على بوليمير (HPMC) يساهم في زيادة ذوبانية الفالسارتان

الضعيف الانحلال. حيث أكدت العديد من الدراسات على أهمية استخدام البوليميرات ضمن طبقة التلبس بالفيلم كإحدى التقنيات المتبعة لتحسين انحلال الفالسارتان [79] كما استخدم هذا السواغ في أبحاث عديدة بهدف تحضير صيغ جديدة من الفالسارتان تؤمن توافراً حيوياً أفضل [105]. وأوضحت دراسة أخرى دور هذا البوليمير بتحرير الفالسارتان بسهولة عند ملاسته وسط الانحلال [106].

توضح نتائج التحليل الإحصائي باستخدام T عدم وجود فروق هامة إحصائياً بين متوسط قيم الانحلال (عند الدقيقة 30) لعينات التحضيرتين المدروستين لكل من الشركات الدوائية (D, C) و (E) ( $P > 0.05$ ), بينما تبين وجود فروق هامة بين تحضيرات الشركتين (D و A), مما يثبت اتساق وتوافق تحضيرات جميع الشركات في اختبار الانحلال باستثناء تحضيرات A و D.

#### 4.8.1 نتائج مقارنة مخططات الانحلال في المختبر لبدائل الفالسارتان الفموية

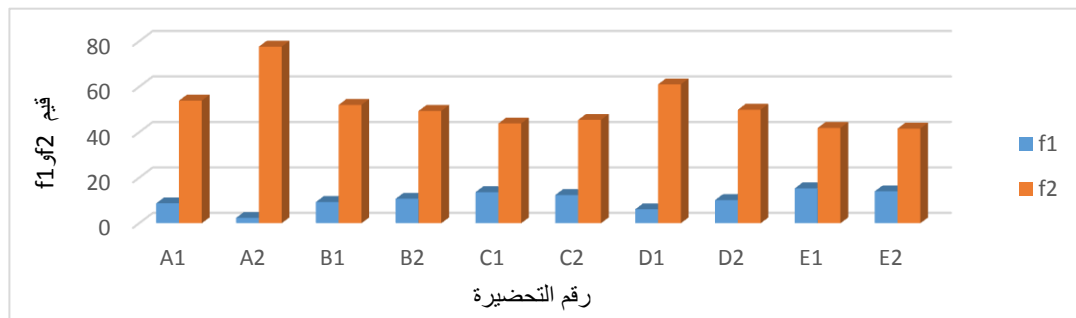
تم حساب معاملي التشابه  $f_2$  والاختلاف  $f_1$  لكل التحضيرات الدوائية المدروسة لمعرفة مدى التشابه والاختلاف في سلوك انحلال كل منها من خلال مقارنتها مع سلوك انحلال الدواء المرجعي (Diovan®). يوضح الشكل (20) قيم معاملي التشابه والاختلاف لبدائل الفالسارتان.

نلاحظ أنّ جميع قيم  $f_1$  ضمن المجال المقبول (أقل من 15) ما عدا التحضيرة E1 مما يدل على عدم وجود قيم اختلاف في سلوك انحلال التحضيرات المدروسة بينما يختلف سلوك انحلال E1 وذلك بالمقارنة مع المستحضر المرجعي, مع ملاحظة أنّ التحضيرة A2 هي الأكثر تقارباً مع المرجعي كونها تملك أدنى قيمة لمعامل الاختلاف.

وكانت أكبر قيمة لمعامل التشابه هي لمضغوطات A2 وهذا يؤكد أن سلوك انحلالها هو الأكثر تشابهاً مع المستحضر المرجعي وقد تم تأكيد ذلك من خلال نتائج التحليل الإحصائي حيث تبين عدم وجود فرق هام بين Q% فقط لـ A2 والمستحضر العالمي بالمقارنة مع باقي المضغوطات والكبسولات.

ويتشابه سلوك انحلال كل من التحضيرات A1, B1, D1 مع المستحضر المرجعي, بينما نلاحظ عدم وجود تشابه لكل من E2, B2, C1, C2, D2, E1 مع المرجعي ( $f_2 < 50$ ) وتعود أقل قيمة لهذا العامل لكبسولات E1 والذي يعبر عن انحلال هذه الكبسولات بسلوك مختلف عن الدواء المرجعي وهذا يتوافق مع نتائج  $f_1$ .

تتوافق هذه النتائج مع النتائج السابقة لقيم Q% وتوضح أفضلية المضغوطات على الكبسولات في تحررها ومشابتها في ذلك لسلوك انحلال المستحضر العالمي.



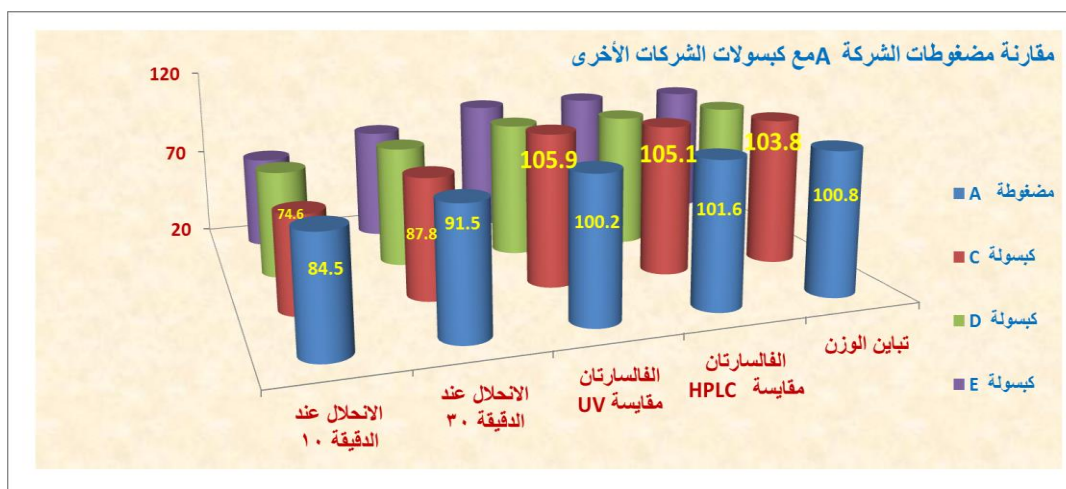
الشكل (20): قيم  $f_1$  و  $f_2$  لجميع التحضيرات في نهاية الاختبار

#### 4.9 مقارنة إحصائية بين المضغوطات والكبسولات بحسب نتائج أهم الاختبارات الفيزيوكيميائية

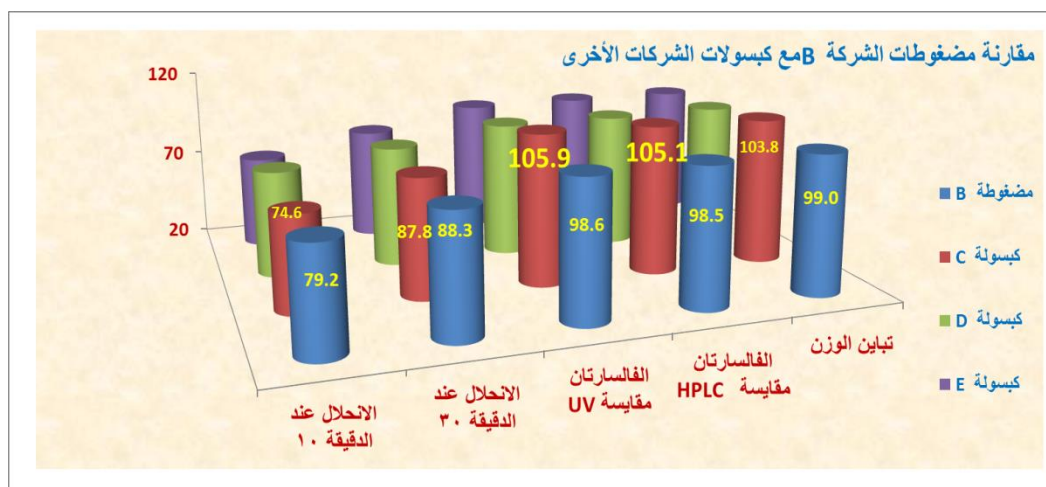
تم إجراء دراسة إحصائية لنتائج أهم الاختبارات المطبقة على بدائل الفالسارتان الفموية بهدف مقارنة المضغوطات مع الكبسولات من جهة، ومقارنة تحضيرات المضغوطات والكبسولات فيما بينها من جهة أخرى وذلك لتوضيح مدى أهمية الاختلافات في نتائج المستحضرات المدروسة وتقييم إمكانية التبدل فيما بينها.

- أظهرت نتائج التحليل الإحصائي (باستخدام اختبار T) أفضلية مضغوطات A على كبسولات باقي الشركات وذلك لوجود فرق هام إحصائياً فيما بينها كما هو موضح في الشكل (21).

وكانت مضغوطات B ذات نتائج أفضل بالمقارنة مع كبسولات (C و E)، ولكن بالمقابل لم يتبين وجود فرق هام بين مضغوطات B وكبسولات D بكل من متوسط الانحلال عند الدقيقتين 10 و 30 إلى جانب اختبار تجانس الوحدات الجرعية ( $P < 0.05$ )، وهذا موضح في الشكل (22).



الشكل (21): مقارنة مضغوطات A مع كبسولات الشركات الأخرى



الشكل (22): مقارنة مضغوطات B مع كبسولات الشركات الأخرى

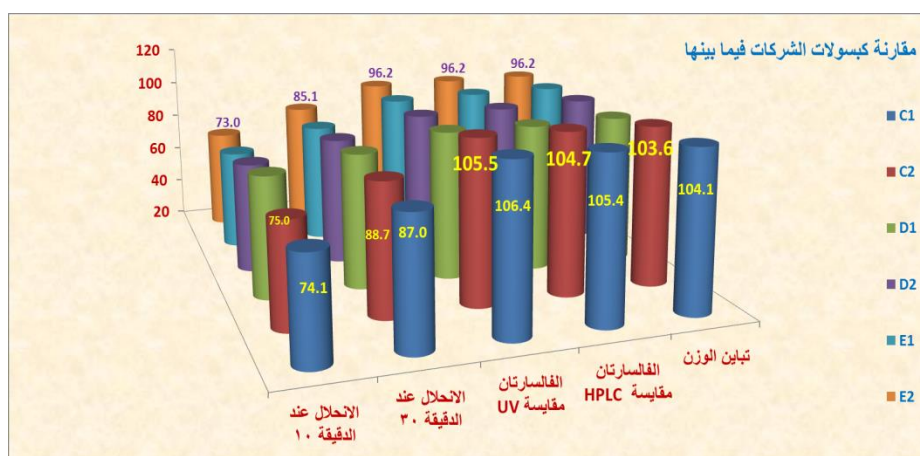
- وتفاوتت نتائج التحليل الإحصائي بمقارنة تحضيرات المضغوطات والكبسولات فيما بينها, حيث تفوقت مضغوطات A2 على باقي المضغوطات المختبرة في اختبارات الانحلال وتجانس الوحدات الجرعية والمقاييس (HPLC), وتفوقت مضغوطات A1 على نظيراتها من باقي الشركات باختبار المقاييس (UV).

وكانت كبسولات الشركة C ذات نتائج أفضل في اختبارات المقاييس وتجانس الوحدات الجرعية ولكن بالمقابل حققت كبسولات D انحلالاً أفضل من باقي الكبسولات.

ويبين الشكلان (23) و (24) مقارنة بين مضغوطات وكبسولات الشركات فيما بينها على التوالي.



الشكل (23): مقارنة مضغوطات الشركات فيما بينها



الشكل (24): مقارنة كبسولات الشركات فيما بينها



## الخلاصة Conclusion

أجريت هذه الدراسة لتقييم ومراقبة جودة مستحضرات الفالسارتان الصيدلانية الصلبة الفموية والتي درست بشكلين صيدلانيين مختلفين هما مضغوطات وكبسولات الفالسارتان (80 ملغ). وأخذت من خمس شركات دوائية مصنعة محلياً في سورية رمز لها A, B, C, D, and E, وتمت دراسة تحضيرتين مختلفتين من كل شركة دوائية. ثم قمنا بإجراء مقارنة بين التحضيرات من كل شركة ومع التحضيرات من الشركات الأخرى, كما تمت مقارنتها مع مضغوطات الفالسارتان من المستحضر العالمي DIOVAN® المصنع من قبل شركة Novartis وتبين ما يلي:

- اجتازت جميع بدائل فالسارتان الصيدلانية الاختبارات الفيزيائية والكيميائية المطبقة عليها في هذه الدراسة, ولكن اختلفت نتائج هذه الاختبارات فيما بينها وبالمقارنة مع المستحضر المرجعي. ويتوافق ذلك مع دراسة مشابهة في بنغلادش على ثلاث تحضيرات من مضغوطات الفالسارتان والتي حققت معايير جودة مختلفة لاسيما في قيم محتواها وانحلالها [69]. كما تتوافق أيضاً مع الاختلافات في بعض نتائج الاختبارات الفيزيوكيميائية في الدراسة المطبقة على مضغوطات أملوديبين بيسلات المحلية ومقارنتها مع المستحضر العالمي [107].
- وبناءً على خلاصة ما سبق من النتائج يمكننا التوصل إلى عدم القدرة على إعطاء قرار والحكم على إمكانية التبديل بين بدائل الفالسارتان التابعة لشركات دوائية مختلفة وذلك بسبب الاختلافات في نتائج الفحوص بين المضغوطات والكبسولات من جهة وعدم تحقيقها لمتطلبات التنازل الحيوي (بحسب WHO) من جهة أخرى [70]. مما يؤكد عدم كفاية هذه الاختبارات للبت في التكافؤ الحيوي لأشكال الفالسارتان المدروسة وهذا يقود إلى ضرورة إجراء دراسات توافر حيوي عند الأحياء in vivo.
- تفوقت مضغوطات الفالسارتان الملبسة بالفيلم كشكل صيدلاني على الكبسولات في جميع الاختبارات الفيزيوكيميائية المطبقة عليها في الدراسة. فقد كانت مضغوطات الشركة المحلية A الأفضل بين جميع المستحضرات وذلك بسبب تشابه سلوك انحلالها مع المستحضر المرجعي, كما أنها اجتازت جميع اختبارات الجودة وحققت نتائج متقاربة من نتائج الدواء العالمي. بينما أظهرت كبسولات الشركة E سلوك انحلال مختلف عن مضغوطات الدواء المرجعي إلى جانب احتوائها على نسبة مادة فعالة أقل بالمقارنة مع باقي المستحضرات.
- إتساق إنتاج الشركات وتوافق تحضيرات الفالسارتان ضمن الشركة الدوائية الواحدة وذلك وفقاً للدراسة الإحصائية على نتائج الاختبارات (تجانس الوزن, تجانس الوحدات الجرعية, المقايسة "وفق HPLC" والانحلال) المطبقة على تحضيرات كل شركة على حدة. كان ذلك باستثناء تحضيرات كل من الشركتين A و D فقط لم تتوافق نتائج اختبار الانحلال الخاصة بكل منها.
- وأوضح أيضاً التحليل الإحصائي عدم وجود فروق هامة في نتائج المقايسة وفق الطريقتين التحليليتين المدروستين (HPLC ومطيافية UV), مما يثبت إمكانية استخدام طريقة مطيافية الأشعة فوق البنفسجية كطريقة فعالة وسريعة واقتصادية في مقايسة محتوى الفالسارتان ضمن أشكاله الفموية.

## التوصيات والمقترحات Suggestions and Recommendations

نقدم مجموعة من التوصيات والمقترحات في نهاية هذا البحث وذلك للمضي قدماً وإحراز التطور في مجال الصيدلة الحيوية والمراقبة الدوائية للبدائل الصيدلانية الموجودة في السوق الدوائية السورية:

- متابعة الدراسة بإجراء دراسات التوافر الحيوي في الجسم الحي in vivo وذلك لتقييم مدى التكافؤ الحيوي بين مستحضرات الفالسارتان.
- إمكانية إتباع طريقة مطيافية الأشعة فوق البنفسجية (UV) لتعيين محتوى الفالسارتان ضمن أشكاله الصيدلانية الفموية.
- نوصي بتحضير الفالسارتان على شكل مضغوطات ملبسة بالفيلم.
- نقترح إجراء دراسات التكافؤ الحيوي على نطاق أوسع لتشمل مستحضرات دوائية أخرى، وخصوصاً الأدوية التي تستخدم لفترات زمنية طويلة مثل خافضات ضغط الدم، خافضات سكر الدم، خافضات الشحوم.... إلى جانب الأدوية ذات الانحلالية المائية الضعيفة والمعتمدة على قيمة pH.
- إجراء المزيد من الدراسات حول تأثير عوامل الصيغة وبشكل خاص تأثير السواغات والعوامل المرافقة للتصنيع في معدل التحرر والانحلال لمستحضرات الفالسارتان المصنعة محلياً.
- إجراء دراسات مراقبة من الناحية البيولوجية والتلوثات التي قد تطرأ على الأشكال الصيدلانية للفالسارتان والتي قد تؤثر في أداء المستحضر وفعاليته.
- إجراء دراسات بشكل أدق وأشمل على الشائبة التي ظهرت مؤخراً في المستحضرات الحاوية في تركيبها على فالسارتان ورافقها سحب إحترازي لبعض هذه المنتجات، وذلك لتطوير طرائق تحد أو تقلل أو تمنع من ظهورها.
- نقترح إمكانية توفير مراكز تعنى بدراسات التوافر الحيوي في سورية، يتم ضمنها إجراء الاختبارات على أكبر عدد ممكن من البدائل الصيدلانية. عندئذ نتمكن من إعطاء قرار أوضح بشأن التبديل فيما بينها.
- ونوصي أخيراً بإمكانية وجود تعاون مع الشركات الدوائية المحلية على صعيد إجراء الأبحاث وتبني النتائج للوصول للصيغ المثلى المحققة للفائدة العلاجية للمستحضر الصيدلاني.

## المراجع References

- (1) المارديني, محمد عامر – المراقبة الدوائية – منشورات جامعة دمشق 2008.
- 2) Facts about Generic Drugs- FDA, [Accessed October 25, 2018]. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafety/GenericDrugs/ucm167991.htm>.
- 3) Al-Jazairi A. S., Blhareth S, Eqtefan I. S., Al-Suwayeh S. A., (2008). Brand and generic medications: Are they interchangeable? Annals of Saudi Medicine,. 28 (1), 33-41.
- 4) FDA Guidance for Industry, (2017). Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Available at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/3618fnl.pdf>.
- 5) Generic Drugs: Questions and Answers-FDA, [Accessed October 25, 2018]. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/QuestionsAnswers/ucm100100.htm>.
- 6) SHARGEL L, YU A, B.C., (2016). **Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics**. McGraw-Hill Education, 7<sup>th</sup> Edition New York, 910 p.
- 7) ASHPAFI J, (2011). Evaluation of the Quality Control Parameters of Two Different Brands of Combined Atenolol (50mg) & Amlodipine (5mg) Tablets Available in Bangladesh. **East West University**, 1-95.
- 8) Matthew P. Doogue, Thomas M. Polasek. (2013). The ABCD of clinical pharmacokinetics. *Ther Adv Drug Saf.* 4(1): 5–7.
- 9) LOBENBERG R, AMIDON G. L., (2000). Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards, **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**,. 50, 3-12.

- 10) SWARBRICK J, (2007)- **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. Informa healthcare, 3<sup>rd</sup> Edition New York, 164 p.
- 11) FDA Guidance on Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products –(2003). General Considerations. Center for Drug Evaluation and Research, the US Food and Drug Administration; Rockville, Maryland, USA.
- 12) ALLAM A, EL GAMAL S. S., NAGGAR V. F., 2011 Bioavailability: A Pharmaceutical Review, International Journal of Novel Drug Delivery Technology, 1(1), 77-93.
- 13) FAIYAZUDDIN MD., AHMAD S, MUSTAFA G, AHMAD F . J., SHAKEEL F, (2010). Bioanalytical approaches, bioavailability assessment, and bioequivalence study for waiver drugs: In vivo and in vitro perspective. **Clinical Research and Regulatory Affairs**,. 27(2), 1-10.
- 14) Long c. m, (2014). Biopharmaceutical considerations and in vitro-in vivo correlations (IVIVCs) for orally administered amorphous formulations, **University of Bath** 1-251.
- 15) ALLAM A, EL GAMAL S. S., NAGGAR V. F., (2011). Bioavailability: A Pharmaceutical Review, **International Journal of Novel Drug Delivery Technology**,. 1 (1), 77-93.
- 16) JAMBHEKAR S. S, BREEN P. J, 2009-**Basic Pharmacokinetics**. Pharmaceutical Press, 1<sup>st</sup> Edition London , 425p.
- 17) CARDOT J-M., BEYSSAC E, ALRIC M, (2017) In Vitro- In Vivo Correlation: importance of Dissolution in IVIVC, **Dissolution Technologies**, 14(1),15-19.
- 18) BABU V. R, AREEFULLA S.H., MALLIKARJUN V., 2010 Solubility and Dissolution Enhancement: An overview , *Journal of Pharmacy Research*. 3(1),141-145.
- 19) CHOW S. C, (2014). Bioavailability and Bioequivalence in Drug Development. **National Institutes of Health**, vol. 6(4), 304-312.

- 20) QURESHI S, (2010) In Vitro-In Vivo Correlation (IVIVC) and Determining Drug Concentrations in Blood from Dissolution Testing – A Simple and Practical Approach, **The Open Drug Delivery Journal**, vol. 4, 38-47.
- 21) ALLEN JR, L, V., POPOVICH N. G., ANSEL H. C., (2011)- **Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 9<sup>th</sup> Edition Philadelphia, 722.
- 22) Cook J, Bockbrader H, (2002). An Industrial Implementation of the Biopharmaceutics Classification System. *Dissolution Technology* 9: 6–8.
- 23) Nikhil K Sachan, Bhattacharya A, Seema Pushkar, Mishra A . (2009). Biopharmaceutical classification system: A strategic tool for oral drug delivery technology. *Asian Journal of Pharmaceutics*, vol 3 (2).
- 24) Chei-Yuan Wu, Leslie Benet, (2015) Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport/Absorption/Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. *Pharmaceutical Research* .22(1):11-23.
- 25) ARRUNATEGUI L. B, SILVA-BARCELLOS N. M, BELLAVINHA K. R, EV L. S, SOUZA J, (2015). Biopharmaceutics classification system: importance and inclusion in biowaiver guidance, **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences** vol. 51 (1), 143-154.
- 26) FDA Guidance for Industry, (2017). Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, , available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf>.
- 27) YU L.X., AMIDON G. L., POLLI J. E., ZHAO H, MEHTA M. U., CONNER D.P., SHAH V. P., LESKO L. J., CHEN SM, LEE V. H. L., HUSSAIN A. S., (2002). Biopharmaceutics Classification System: The Scientific Basis for Biowaiver Extensions, **Pharmaceutical Research**,. 19(7), 921-922.

28) Gothoskar A, 2005 Biopharmaceutical classification of drugs. Pharmaceutics Review , 3 ( 2 0 0 5 ) . h t t p :// www.pharmainfo.net/reviews/biopharmaceutical-classification-drugs. Accessed March 11, 2015.

29) NAINAR S, RAJIAH K, ANGAMUTHU SM PRABAKRAN D, KASIBHATTA R, (2012). Biopharmaceutical Classification System Invitro/In-vivo Correlation: Concept and Developmnt Strategies in Drug Delivery, **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, 11(2), 319-329.

30) EMAMI J, (2006) In vitro – In vivo Correlation: From Theory to Applications, **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, 9(2), 31-51.

31) Marival Bermejo, Ph.D- (2002). Dissolution Methodologies and IVIVC. ODO Lake Tahoe, Dept. of Pharmaceutics.

32) CONJARI I. D., KARMARKAR A. B., HOSMANI A. H., (2009). Evaluation of In Vitro Dissolution Profile Comparison Methods of Sustained Release Tramadol Hydrochloride Liquid-solid Compact Formulations with Marketed Sustained Release Tablets, Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures, 4(4), 651-661.

33) SHAH J. C., DESHPANDE A., (2014). Kinetic modeling and comparison of in vitro dissolution profiles, World Journal of Pharmaceutical Sciences, 2(4), 302-309.

34) YUKSEL N, KANIKA A, E., BAYKARA T., (2000). Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent, and –independent methods. *International Journal of Pharmaceutics*, 209, 57-67.

35) Cardiovascular diseases (CVDs). 2017 World Health Organization.

36) Quang Nguyen, Joann Dominguez, Loida Nguyen, and Nageshwara Gullapalli. (2010). Hypertension Management: An Update. American Health and Drug Benefits, 3(1): 47-56.

37) Guidelines Subcommittee of the World Health Organization-International Society of Hypertension (WHO-ISH). (1999) J Hypertens 17: 151-183.

- 38) Saydam M, Takka S,. (2007). Bioavailability File: Valsartan. FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences, 32(4): 185-196.
- 39) Bloom BS,. (1998). Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther* 20 (4): 671-81.
- 40) Neil Poulter. (2010). ARBs in hypertension. *The British Journal of Cardiology*, 17:s6-s9.
- 41) Criscione L, Gasparo M, Buhlmayer P, Whitebread S, Ramjoun HP, Wood J (1993). Pharmacological profile of valsartan; apotent, orally active, nonpeptide antagonist of the angiotensin II AT1-receptor subtype. *Br J Pharmacol*, 110(2): 761-771.
- 42) Nalluri BN, Ramya KM, Rao TP, Crooks PA. (2012). Effect of recrystallization on the pharmaceutical properties of valsartan for improved therapeutic efficacy. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*, 2(10):126-132.
- 43) Philipp T, Smith TR, Glazar R, Wernsing M, Yen J, Jin J et al,. (2007). Two multicenter, 8- week, randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as mono therapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clinical Therapeutics*: 29(4):563-580.
- 44) Ibrahim MM. (2006). RAS inhibition in hypertension. *Journal of Human Hypertension*; 20(2):101-108.
- 45) Biswas PN., Wilton LV., Shakir SW., (2002). The safety of valsartan: results of postmarketing surveillance study on 12881 patients in England. *J Hum Hyper*, 16:795-803.
- 46) Siddiqui N, Husain A, Chaudhry L, Alam M. S, Mitra M and Bhasin S.P. (2011). Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Valsartan: A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 04: 12-19.



- 47) Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, NJ 07936© T2016-76/T2015-117 January 2017/July 2015. Reference ID: 4050060.
- 48) Yan J, Chen L, Chen S,. (2008). Electrochemical behavior of valsartan and its determination in capsules. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 67: 205-209.
- 49) Physicians' Desk Reference (PDR) 2005, 58: 2296-2298.
- 50) Criscione L, Bradley W, Buhlmayer P, Whitebread S, Glazer R, Lloyd P, Mueller P, Gasparo MD. (1995). Valsartan: preclinical and clinical profile of an antihypertensive angiotensin-II antagonist. *Cardiovasc Drug Rev* 13(3): 230-250.
- 51) Horter D, Dressman JB. (2001) Influence of physiochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract, *Adv Drug Del Rev* 46: 75-87.
- 52) Takka S, Rajbhandari S, Sakr A. (2001). Effect of anionic polymers on the release of propranolol hydrochloride from matrix tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 52: 75-82.
- 53) Schmidt EK, Antonin KH, Flesch G, Racine-Poon A. (1998). An interaction study with cimetidine and the new angiotensin II antagonist valsartan. *Eur J Clin Pharmacol* 53:451-458.
- 54) Wu CY, Benet LZ. (2005). Predicting drug disposition via application of BCS: transport/ absorption/ elimination interplay and development of biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharm Res* 22(1): 11-23.
- 55) Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison J. (1995). A theoretical basis for biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product and in vivo bioavailability. *Pharm Res* 12(3): 413-420.
- 56) Beg, S.; Swain, S.; Singh, H.P.; Patra, C.N.; Rao, M.B. (2012). Development, optimization, and characterization of solid self-nanoemulsifying drug delivery systems of valsartan using porous carriers. *AAPS PharmSciTech*, 13, 1416–1427.
- 57) Tsume Y, Mudie DM, Langguth P, Amidon GE, Amidon GL. (2014). The Biopharmaceutics Classification System: subclasses for in vivo predictive

dissolution (IPD) methodology and IVIVC. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*; 57:152-63.

58) Hamed R, (2018). Physiological parameters of the fluid impact the dissolution behavior of the BCS class IIa drug valsartan. *Journal Pharmaceutical Development and Technology*. (32): 1168-1176.

59) Flesch G, Lloyd P, Müller PH. (1997). Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in man. *Eur J Clin Pharmacol* 52: 115-120.

60) Prasad PP, Yeh CM, Gurrieri P, Glazar R, McLeod J. (2002). Pharmacokinetics of multiple doses of valsartan in patients with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 40: 801-807.

61) Perez M, Cardenas W, Ramirez G, Perez M, Restrepo P. (2006). A comparative cross-over, double blind, randomized study for bioequivalence assessment between two formulations of valsartan capsules vs. tablets. *Colomb Med* 37(2): 114-120.

62) Wellington K, Faulds DM. (2002). Valsartan/hydrochlorothiazide: a review of its pharmacology, therapeutic efficacy and place in the management of hypertension. *Drugs* 62(13): 1983-2005.

63) Faulx MD, Francis GS. 2008 Adverse drug reactions in patients with cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol* 33: 703-768.

64) Brookman LJ, Rolan PE, Benjamin IS, Palmer KR, Wyld JP, Lloyd P, Waldmeier GFF, Sioufi A, Mullins F. (1997). Pharmacokinetics of valsartan in patients with liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 62: 272-278.

65) Waldmeier F, Flesch G, Muller P, Winkler T, Kriemler HP, Buhlmayer P, Gasparo MD. (1997). Pharmacokinetics, disposition and biotransformation of [14C]-radiolabelled valsartan in healthy male volunteers after a single oral dose. *Xenobiotica* 27(1): 59-71.

66) Iqbal M, Khuroo A, Batolar LS, Tandon M, Monif T, Sharma PL (2010). Pharmacokinetics and bioequivalence study of three oral formulations of

valsartan 160 mg: a single-dose, randomized, open-label, three-period crossover comparison in healthy Indian male volunteers. *Clin Ther* 32: 588-596.

67) Spinola ACF, Almeida S, Filipe A, Neves R, Trabelsi F, Farre' A. (2009). Results of a single-center, single-dose, randomized-sequence, open-label, two-way crossover bioequivalence study of two formulations of valsartan 160-mg tablets in healthy volunteers under fasting conditions. *Clin Ther* 31: 1992-2001.

68) Sechaud R, Graf P, Bigler H, Gruendl E, Letzkus M, Merz M, (2002). Bioequivalence study of a valsartan tablet and a capsule formulation after single dosing in healthy volunteers using a replicated crossover design. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 40: 35-40.

69) Ali M., Ali F.F., Nazma Akhter Rita and Mohiuddin Ahmed Bhuiyan. (2018). Comparative in vitro evaluation of some commercial brands of valsartan tablets marketed in Bangladesh; 7(4): 1068-1072.

70) Ogochukwu U. Amaeze , Olubukola O.Oyetunde , Moshood O. Akinleye , David O. Oluwole,. (2015). Biowaiver assessment of some commercially available brands of valsartan tablets using in vitro methods. *West African Journal of Pharmacy* 26 (2).

71) Liu J, Gao L, Lin W,. (2014). Research on Quality Consistency of Valsartan Capsules. *Journal Article, China Pharmacist*, (11): 1870-1872.

72) Atul A. Shirkhedka, Suraj R. Chaudhari, Amod S. Patil, Sanajy J. Surana. (2017). A Concise Review on Analytical Profile of Valsartan. *Eurasian J Anal Chem*, vol 12(4): 337-364.

73) Nagakanyaka devi paladugu G, Devala Rao Bonthu Satyanarayana, Deepthi Poloju (2013). Development and Validation of RP-HPLC method for quantification of Valsartan and its Pharmaceutical Formulations, *International Journal of Drug Development and Research*, (8)1-54

74) Della Grace Thomas Parambi, Molly Mathew & V. Ganeasan (2011). A validated stability indicating HPLC method for the determination of Valsartan in tablet dosage forms, *Journal of Applied Pharmaceutical Science* vol (4):97-99

75) Valsartan Tablets monograph in United States Pharmacopeia- (2017), USP41-NF36.

76) Nataraj, K.S., Ramakrishnama, C., Goud, E. S., & Saigeethika, S., & Ramanjineyulu, K. (2011). Simple Quantitative Method Development and Validation of Valsartan in Pure form and Pharmaceutical Dosage Forms by UV-Spectroscopy. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 1.

77) Sivasankara Raoa G , Venkat Raoa S , Vardhanb SVM and Ramachandrana D. (2013). Development and validation of new UV-spectrophotometric assay method for valsartan in pure and in formulations. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 5(7):229-232.

78) Gupta K.R., Wadodkar A.R. and Wadodkar S.G. (2010). UV-Spectrophotometric methods for estimation of Valsartan in bulk and tablet dosage form. *International Journal of ChemTech Research*, 2(2): 985-989.

79) Yan YD, Sung JH, Kim KK, Kim DW, Kim JO, Lee BJ, Yong CS, Choi HG. (2012). Novel valsartan-loaded solid dispersion with enhanced bioavailability and no crystalline changes. *Int J Pharm.* 17,422(1-2):202-10.

80) Srinivas D., Subal Debnath, Chowdary T.R.S, Manjunath S.Y. 2010 Formulation and evaluation of Valsartan film coated tablets. *J. Chem. Pharm. Res.*, vol 2(5): 534-540.

81) Sudhir. Maddela, Eswar Gupta. Maddi and Ramarao. Nadendla. 2013 Immediate Release Formulation of Valsartan Capsule and Evaluation of its Compatibility by Nonthermal Methods. *American Journal of Advanced Drug Delivery*.

- 82) Rohit S. Kulkarni, Dr. Amulyaranta L. Behera. (2015). Formulation and Evaluation of Immediate Release Tablet of Valsartan. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 6(2): 808-815.
- 83) Govindaswamy R., Umasankar K., (2014). Formulation and Evaluation of Immediate Release Valsartan Capsules by Using Croscarmellose Sodium. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*, 3(2) 147-152.
- 84) Brahmaiah B., Sasikanth K., Sreekanth N., Suresh P., Patan Adam. (2013). Formulation and Dissolution Study of Valsartan Immediate Release Tablets. *International Journal of Innovative Drug Discovery*. 3(1):33-38.
- 85) Bhabani S. Nayak , Sruti Ranjan Mishra , Harekrishna Roy , Sai Lahari Parvathaneni , Bala Subramanya Ravi Teja N . (2018). Valsartan Fast Dissolving Tablets: Formulation and in vitro Characterization. *Int. J. Pharm*; Article No. 16: 71-77.
- 86) Zeinab H. Mahdi, Nidhal K. Maraie. (2015). New Easily Swallowed Tablets with Slippery Coating for the Antihypertensive Drug Valsartan. *Pharmaceutical and Biosciences Journal*; 2582-0540.
- 87) Masada S., Tsuji G., Arai R., Uchiyama N., Demizu Y., Tsutsumi T, Abe Y., Akiyama H., Hakamatsuka T., Ken-ichi Izutsu, Goda Y & Okuda H. (2019). Rapid and efficient high-performance liquid chromatography analysis of *N*-nitrosodimethylamine impurity in valsartan drug substance and its products. *Scientific Reports* vol (9): 11852.
- 88) Laboratory analysis of valsartan products. FDA U.S Food and Drug Administration. 5/2/2019.
- 89) TECHNICAL DATASHEET. (2017) Analysis of N-Nitrosodimethylamine (NDMA) in Water, [www.alsenvironmental.co.uk](http://www.alsenvironmental.co.uk).

90) World Health Organization, (2018). *N*-Nitrosodimethylamine In Drinking-water Background Document for Preparation of WHO Guidelines for Drinking-water Quality in, Geneva.

91) Tien Nauyen. 19/2/ 2019 A side reaction may have led to impurities found in valsartan heart drugs. Chemical & Engineering News.

92) Ding. S, Jiao. N. (2012). *N,N*-dimethylformamide: a multipurpose building block. *Angew. Chem. Int. Ed*, 51:9226-9237.

93) Eric Palmer. 2019 Industry faces new safety worries from old drugs and wider testing in 2020, Fierce Pharma.

94) WHO. Revision of monograph on tablets, 2011. [Accessed October 25, 2018]. Available at: <http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopeia/Tabs-GeneralMono-rev-FINAL-31032011.pdf>.

95) TROJA E, DEDA L, BOCARIL G, PELLUMBI A,. (2015). A comparative study of three formulation of metformin tablets available on the Albanian market, *Albanian Journal of Medical and Health Sciences*, 46(2), 46-55.

96) United States Pharmacopeia Convention-2010. United States Pharmacopeia 38-National Formulary 33, Stationery Office, USA.

97) WHO Expert committee on specification for pharmaceutical preparations, (2005). Revision of Monograph on capsules, WHO, thirty-ninth report, 39:142.

98) AULTON M. E., (2017)- Aulton's Pharmaceuticals: The Design and Manufacture of Medicines. Elsevier, 5<sup>th</sup> Edition Amsterdam, 936 p.

99) British Pharmacopeia Commission-2013 British Pharmacopeia, 13<sup>th</sup> Edition, Stationery Office, Great Britain.

100) European Pharmacopeia Commission-2013 European Pharmacopeia, 8<sup>th</sup> Edition. Council of Europe.

101) Pharmacopoeial Tests for Different dosage forms, Pharmacophore Solutions. <https://gpatindia.com/wp-content/uploads/2010/02/Pharmacopoeial-Tests-for-Different-dosage-forms.pdf>.

102) UNIFORMITY OF DOSAGE forms (905), Stage 6 Harmonization Official December 1, 2011, 2011 The United States Pharmacopeial Convention. [https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/gen-method/q0304 stage 6 monograph 25 feb 2011.](https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/gen-method/q0304%20stage%206%20monograph%2025%20feb%202011.pdf)

103) Latha S.T., Thangadurai A., Jambulingam. M., Sereya K., Kamalakannan D., Anilkumar M., 2017 Development and Validation of RP-HPLC method for the estimation of Erlotinib in Pharmaceutical Formulation. *Arabian Journal of Chemistry* vol 10(1): 1138-1144.

104) Tatar, S., & Saglik, S. (2002). Comparison of UV and Second Derivative Spectrophotometric and LC Methods for the Determination of Valsartan in Pharmaceutical Formulation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 30, 371-375.

105) Min-Soo Kim & In-hwan Baek. (2014). Fabrication and evaluation of valsartan- polymer- surfactant composite nanoparticles by using the supercritical antisolvent process. *International Journal of Nanomedicine*, vol(9): 5167-5176.

106) Kaza R, Yalavarthi P.R., & Ravouru N. (2014) Design and Characterization of Fast Dissolving Films of Valsartan. *Turk J Pharm Sci* 11(2), 175-184.

107 سلامة م, الأحمد ي, 2018 دراسة إمكانية التبدل بين مضغوطات أملوديبين من شركات دوائية مختلفة, كلية الصيدلة - جامعة البعث – أطروحة ماجستير.

الملاحق



### الملحق (1)

نتائج اختبار تجانس الوزن لعينات المستحضر العالمي (Diovan®)

ذات الوزن الوسطي 159.46 mg

S.N	W	PD	S.N	W	PD
1	160.50	0.65	11	159.60	0.09
2	160.40	0.59	12	159.20	-0.16
3	158.30	-0.73	13	158.30	-0.73
4	160.30	0.53	14	160.30	0.53
5	158.70	-0.48	15	158.70	-0.48
6	161.30	1.15	16	159.60	0.09
7	160.40	0.59	17	160.40	0.59
8	158.30	-0.73	18	158.60	-0.54
9	160.30	0.53	19	158.60	-0.54
10	158.70	-0.48	20	158.70	-0.48

حيث S.N: (Sample Number) هو رقم العينة (المضغوطة أو الكبسولة المدروسة)

W: وزن العينة المدروسة.

PD (Percentage Deviation): النسبة المئوية للانحراف النسبي لوزن كل عينة عن الوزن الوسطي.

## الملحق (2)

نتائج اختبار تجانس الوزن للعينات من الشركة A

مضغوطات A1 ذات الوزن الوسطي 164.60 mg

S.N	W	PD	S.N	W	PD
1	162.20	-1.46	11	163.80	-0.49
2	169.10	2.73	12	166.70	1.28
3	165.90	0.79	13	163.30	-0.79
4	171.10	3.95	14	165.60	0.61
5	163.50	-0.67	15	163.90	-0.43
6	167.00	1.46	16	164.10	-0.30
7	160.30	-2.61	17	163.90	-0.43
8	162.20	-1.46	18	164.90	0.18
9	167.00	1.46	19	162.90	-1.03
10	162.50	-1.28	20	162.10	-1.52

مضغوطات A2 الوزن الوسطي 165.01 mg

S.N	W	PD	S.N	W	PD
1	162.20	-1.70	11	166.40	0.85
2	169.10	2.48	12	166.70	1.03
3	165.90	0.54	13	165.30	0.18
4	171.10	3.69	14	165.60	0.36
5	163.50	-0.91	15	163.90	-0.67
6	167.00	1.21	16	164.10	-0.55
7	160.30	-2.85	17	163.90	-0.67
8	162.20	-1.70	18	164.90	-0.06
9	167.00	1.21	19	166.40	0.85
10	162.50	-1.52	20	162.10	-1.76

### الملحق (3)

نتائج اختبار تجانس الوزن للعينات من الشركة B

مضغوطات B1 ذات الوزن الوسطي 186.61

S.N	W	PD	S.N	W	PD
1	187.60	0.53	11	185.00	-0.86
2	186.00	-0.32	12	184.50	-1.13
3	184.30	-1.24	13	187.70	0.59
4	186.10	-0.27	14	189.50	1.55
5	183.20	-1.82	15	188.00	0.75
6	185.60	-0.54	16	186.80	0.10
7	187.00	0.21	17	187.80	0.64
8	186.10	-0.27	18	186.90	0.16
9	189.00	1.28	19	186.90	0.16
10	186.70	0.05	20	187.40	0.43

مضغوطات B2 ذات الوزن الوسطي 185.90

S.N	W	PD	S.N	W	PD
1	185.60	-0.16	11	185.00	-0.48
2	186.00	0.05	12	184.50	-0.75
3	184.30	-0.86	13	185.00	-0.48
4	183.60	-1.24	14	189.50	1.94
5	183.20	-1.45	15	185.00	-0.48
6	185.60	-0.16	16	186.80	0.48
7	187.00	0.59	17	185.00	-0.48
8	185.00	-0.48	18	186.90	0.54
9	189.00	1.67	19	186.90	0.54
10	186.70	0.43	20	187.40	0.81

#### الملحق (4)

نتائج اختبار تجانس الوزن للعينات من الشركة C

كبسولات C1 ذات الوزن الوسطي 200.94 mg

S.N	W	PD	S.N	W	PD
1	202.00	0.53	11	194.50	-3.20
2	192.30	-4.30	12	196.50	-2.21
3	207.00	3.02	13	203.60	1.32
4	198.80	-1.06	14	203.40	1.22
5	199.20	-0.87	15	193.60	-3.65
6	208.60	3.81	16	205.40	2.22
7	193.50	-3.70	17	200.90	-0.02
8	206.20	2.62	18	204.50	1.77
9	202.90	0.98	19	207.20	3.12
10	194.20	-3.35	20	204.50	1.77

كبسولات C2 ذات الوزن الوسطي 201.39 mg

S.N	W	PD	S.N	W	PD
1	194.20	-3.57	11	192.50	-4.41
2	202.90	0.75	12	194.00	-3.67
3	207.00	2.79	13	208.30	3.43
4	198.80	-1.28	14	208.00	3.28
5	199.20	-1.08	15	193.60	-3.87
6	208.60	3.58	16	209.50	4.03
7	193.50	-3.92	17	200.90	-0.24
8	206.20	2.39	18	204.50	1.55
9	192.30	-4.51	19	207.20	2.89
10	202.00	0.31	20	204.50	1.55

(5) الملحق

نتائج اختبار تجانس الوزن للعينات من الشركة D

كبسولات D1 ذات الوزن الوسطي 133.51 mg

S.N	W	PD	S.N	W	PD
1	133.20	-0.23	11	130.90	-1.95
2	130.60	2.18	12	135.20	1.27
3	134.10	0.44	13	133.20	-0.23
4	133.50	-0.01	14	133.80	0.22
5	137.80	3.21	15	134.60	-0.82
6	136.70	2.39	16	134.10	0.44
7	130.20	-2.48	17	133.90	0.29
8	133.60	0.07	18	133.40	-0.08
9	134.20	0.52	19	134.70	0.89
10	132.30	-0.91	20	130.20	-2.48

كبسولات D2 ذات الوزن الوسطي 133.54 mg

S.N	W	PD	S.N	W	PD
1	134.20	0.50	11	130.90	-1.97
2	130.60	-2.20	12	135.20	1.25
3	136.20	2.00	13	133.20	-0.25
4	133.50	-0.03	14	133.80	0.20
5	137.80	3.19	15	134.60	0.80
6	136.70	2.37	16	134.10	0.42
7	130.20	-2.50	17	133.90	0.27
8	127.90	-4.22	18	136.50	2.22
9	134.20	0.50	19	134.70	0.87
10	132.30	-0.92	20	130.20	-2.50

### الملحق (6)

نتائج اختبار تجانس الوزن للعينات من الشركة E

كبسولات E1 ذات الوزن الوسطي 201.45 mg

S.N	W	PD	S.N	W	PD
1	200.30	-0.57	11	195.50	-2.90
2	192.80	-4.29	12	195.40	-3.00
3	205.30	1.91	13	195.50	-2.95
4	200.60	-0.42	14	207.60	3.05
5	206.10	2.31	15	211.10	4.79
6	203.60	1.07	16	202.90	0.72
7	194.90	-3.25	17	204.30	1.41
8	202.30	0.42	18	198.50	-1.46
9	197.90	-1.76	19	199.90	-0.77
10	206.80	2.66	20	207.60	3.05

كبسولات E2 ذات الوزن الوسطي 201.41 mg

S.N	W	PD	S.N	W	PD
1	207.90	3.22	11	207.20	2.87
2	198.70	-1.35	12	197.50	-1.94
3	199.60	-0.90	13	202.40	0.49
4	205.50	2.03	14	194.80	-3.28
5	201.50	0.04	15	203.20	0.89
6	211.20	4.86	16	206.30	2.43
7	208.10	3.32	17	200.70	-0.35
8	194.40	-3.48	18	205.20	1.88
9	196.20	-2.59	19	193.00	-4.18
10	194.70	-3.33	20	200.10	-0.65

## الملحق (7)

الدراسة الإحصائية لإتساق وتوافق التحضيرات ضمن الشركة الواحدة من خلال نتائج الاختبارات

### 1. اختبار تجانس الوزن

الشركة	التحضيرية	عدد العينات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة T	مستوى الدلالة	الفروق بين المتوسطات
A	A1	20	164.60	2.61	0.492	0.626	لا يوجد فروق
	A2	20	165.01	2.60			
B	B1	20	186.61	1.56	1.393	0.172	لا يوجد فروق
	B2	20	185.90	1.64			
C	C1	20	200.94	5.25	0.246	0.807	لا يوجد فروق
	C2	20	201.39	6.17			
D	D1	20	133.51	1.98	0.035	0.972	لا يوجد فروق
	D2	20	133.54	2.53			
E	E1	20	201.45	5.13	0.021	0.983	لا يوجد فروق
	E2	20	201.41	5.33			

## 2. اختبار تجانس الوحدات الجرعية

الشركة	التحضيرة	عدد العينات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة T	مستوى الدلالة	الفروق بين المتوسطات
A	A1	10	100.89	0.82	0.472	0.642	لا يوجد فروق
	A2	10	100.71	0.89			
B	B1	10	98.98	0.77	0.164	0.871	لا يوجد فروق
	B2	10	99.04	0.84			
C	C1	10	104.07	2.50	0.384	0.732	لا يوجد فروق
	C2	10	103.60	3.45			
D	D1	10	98.03	2.31	0.432	0.671	لا يوجد فروق
	D2	10	98.40	1.40			
E	E1	10	96.90	2.75	0.650	0.524	لا يوجد فروق
	E2	10	96.17	2.26			

## 3. اختبار المقايسة وفق طريقة HPLC

الشركة	التحضيرة	عدد العينة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة T	مستوى الدلالة	الفروق بين المتوسطات
A	A1	3	101.94	1.59	0.707	0.518	لا يوجد فروق
	A2	3	101.19	0.91			
B	B1	3	98.31	0.73	-0.589	0.587	لا يوجد فروق
	B2	3	98.69	0.86			
C	C1	3	105.41	0.54	0.578	0.594	لا يوجد فروق
	C2	3	104.74	1.96			
D	D1	3	97.29	1.08	0.267	0.802	لا يوجد فروق
	D2	3	97.10	0.58			
E	E1	3	96.57	0.56	0.364	0.734	لا يوجد فروق
	E2	3	96.23	1.51			



#### 4. اختبار الانحلال

الشركة	التحضيرة	عدد العينة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة T	مستوى الدلالة	الفروق بين المتوسطات
A	A1	6	88.52	1.63	-7.401	0.000	يوجد فروق
	A2	6	94.53	1.15			
B	B1	6	88.84	1.92	0.932	0.373	لا يوجد فروق
	B2	6	87.74	2.15			
C	C1	6	86.95	4.71	-0.755	0.486	لا يوجد فروق
	C2	6	88.68	3.04			
D	D1	6	90.41	2.19	2.743	0.021	يوجد فروق
	D2	6	86.95	2.18			
E	E1	6	83.49	5.13	-1.175	0.267	لا يوجد فروق
	E2	6	85.06	5.33			

#### الملحق (8)

مقارنة إحصائية لمدى التشابه بين المستحضرات المحلية والدواء المرجعي Diovan® من خلال نتائج اختبار تجانس الوحدات الجرعية

1. نتائج التحليل الإحصائي لمتوسط محتوى مضغوطات الشركة A و مضغوطات المستحضر المرجعي

Diovan باستخدام اختبار ANOVA

	الشركة	عدد العينة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة F	مستوى الدلالة	الفروق بين المتوسطات
1	A1	10	100.89	0.82	0.563	0.576	لا يوجد فروق
	A2	10	100.71	0.89			
	Diovan	10	101.08	0.61			
	المجموع	30	100.89	0.77			

## 2. نتائج التحليل الإحصائي لمتوسط محتوى مضغوطات الشركة B و مضغوطات المستحضر المرجعي

### Diovan باستخدام اختباري ANOVA و LSD

الشركة	عدد العينات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة F	مستوى الدلالة	الفروق بين المتوسطات
B1	10	98.98	0.77	25.80	0.000	يوجد فروق
B2	10	99.04	0.84			
Diovan	10	101.08	0.61			
المجموع	30	99.70	1.23			

الشركة الأولى	الشركة الثانية	الفرق	مستوى الدلالة	الدلالة لصالح
B1	Diovan	-2.10	0.000	Diovan
B2	Diovan	-2.04	0.000	Diovan

## 3. نتائج التحليل الإحصائي لمتوسط محتوى مضغوطات الشركة C و مضغوطات المستحضر المرجعي

### Diovan باستخدام اختباري ANOVA و LSD

الشركة	عدد العينات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة F	مستوى الدلالة	الفروق بين المتوسطات
C1	10	104.07	2.50	4.182	0.026	يوجد فروق
C2	10	103.60	3.45			
Diovan	10	101.08	0.61			
المجموع	30	102.92	2.75			

الشركة الأولى	الشركة الثانية	الفرق	مستوى الدلالة	الدلالة لصالح
C1	Diovan	2.99	0.012	C1
C2	Diovan	2.52	0.032	C2

4. نتائج التحليل الإحصائي لمتوسط محتوى مضغوطات الشركة D و مضغوطات المستحضر المرجعي

**Diovan باستخدام اختباري ANOVA و LSD**

الشركة	عدد العينة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة F	مستوى الدلالة	الفروق بين المتوسطات
D1	10	98.03	2.31	10.847	0.000	يوجد فروق
D2	10	98.40	1.40			
Diovan	10	101.08	0.61			
المجموع	30	99.17	2.07			

الشركة الأولى	الشركة الثانية	الفرق	مستوى الدلالة	الدلالة لصالح
D1	Diovan	-3.05	0.000	Diovan
D2	Diovan	-2.68	0.001	Diovan

5. نتائج التحليل الإحصائي لمتوسط أوزان مضغوطات الشركة E ومضغوطات المستحضر المرجعي

**Diovan باستخدام اختباري ANOVA و LSD**

الشركة	عدد العينات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة F	مستوى الدلالة	الفروق بين المتوسطات
E1	10	96.90	2.75	16.133	0.000	يوجد فروق
E2	10	96.17	2.26			
Diovan	10	101.08	0.61			
المجموع	30	98.05	2.98			

الشركة الأولى	الشركة الثانية	الفرق	مستوى الدلالة	الدلالة لصالح
E1	Diovan	-4.18	0.000	Diovan
E2	Diovan	-4.91	0.000	Diovan

### الملحق (9)

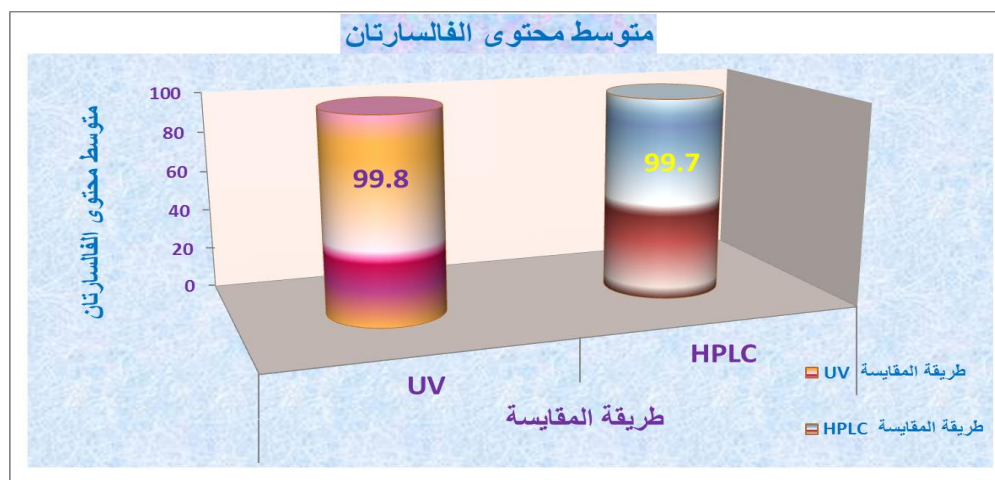
نتائج التحليل الإحصائي باستخدام T لمقارنة طرق مقايسة الفالسارتان

#### 1. ضمن الشركة الواحدة

الشركة	طريقة المقايسة	عدد العينات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة T	مستوى الدلالة	الفروق بين المتوسطات
A	UV	12	100.17	0.87	2.792	0.013	يوجد فروق
	HPLC	6	101.56	1.23			
B	UV	12	98.59	0.66	0.260	0.798	لا يوجد فروق
	HPLC	6	98.50	0.74			
C	UV	12	105.94	0.75	1.784	0.093	لا يوجد فروق
	HPLC	6	105.07	1.34			
D	UV	12	97.21	1.08	0.025	0.981	لا يوجد فروق
	HPLC	6	97.19	0.76			
E	UV	12	96.01	0.78	0.900	0.381	لا يوجد فروق
	HPLC	6	96.40	1.04			
Diovan	UV	6	101.97	0.54	3.029	0.019	يوجد فروق
	HPLC	3	100.24	1.25			

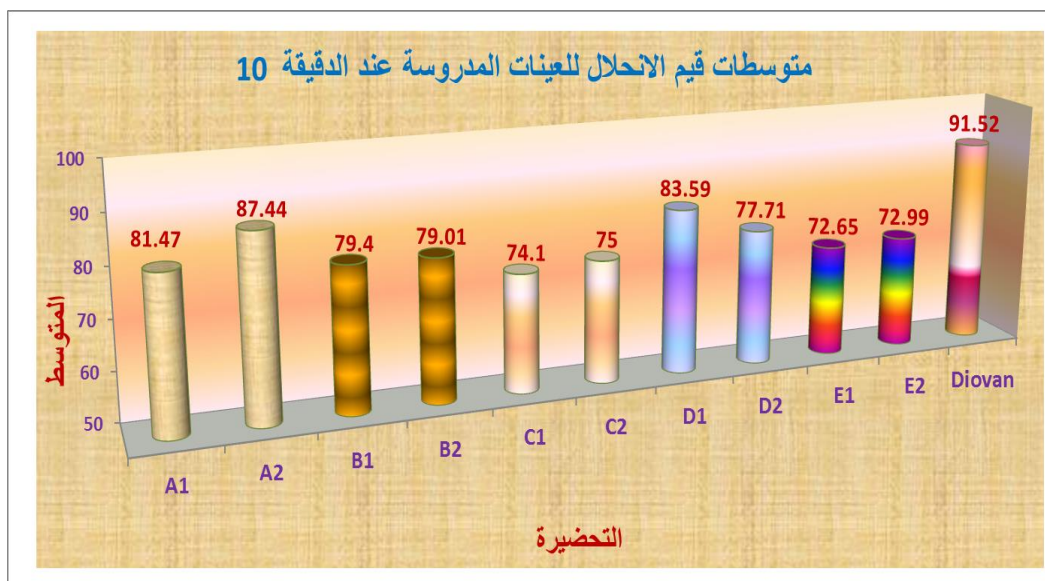
## 2. على مستوى كافة التحضيرات

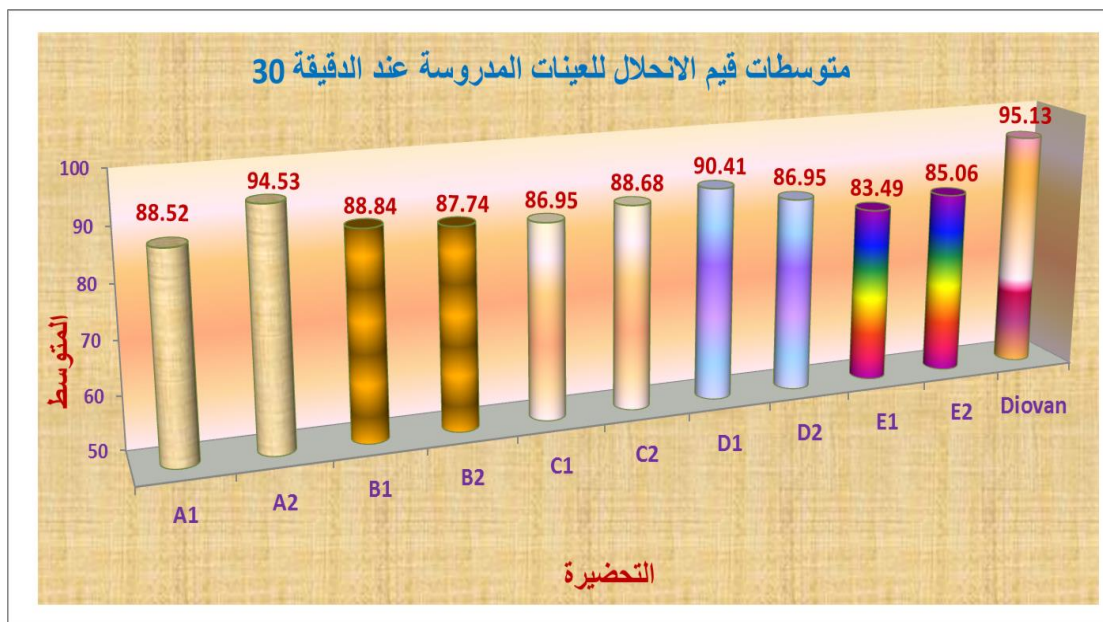
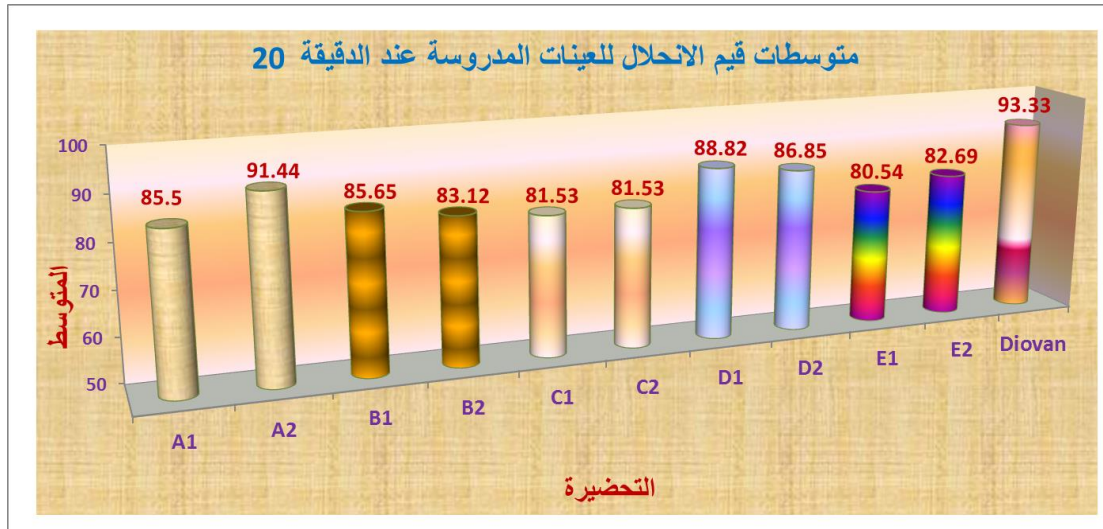
محتوى	طريقة المقايسة	عدد العينة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة T	مستوى الدلالة	الفروق بين المتوسطات
الفالسارتان	UV	66	99.80	3.94	0.014	0.989	لا يوجد فروق
	HPLC	33	99.69	3.24			



## الملحق (10)

مخططات النسبة المتحررة من بدائل الفالسارتان عند كل فاصل زمني





## الملحق (11)

### نتائج التحليل الإحصائي لاختبار الانحلال

1. مقارنة متوسطات قيم الانحلال بين التحضيرات المدروسة والمستحضر العالمي Diovan عند الدقة

10 باستخدام تحليل ANOVA

الفرق بين المتوسطات	مستوى الدلالة	قيمة F	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	عدد العينات	الشركة	
يوجد فروق	0.000	72.269	1.60	81.47	6	A1	1
			1.23	87.44	6	A2	2
			1.33	79.40	6	B1	3
			1.73	79.01	6	B2	4
			1.67	74.10	6	C1	5
			2.15	75.00	6	C2	6
			1.35	83.59	6	D1	7
			2.46	77.71	6	D2	8
			2.36	72.65	6	E1	9
			1.91	72.99	6	E2	10
			0.72	91.52	6	Diovan	11
			6.07	79.53	66	المجموع	

2. تحديد مصدر الاختلاف في متوسطات قيم الانحلال بين التحضيرات المدروسة والمستحضر العالمي  
Diovan عند الدقيقة 10 باستخدام اختبار LSD

الطبخة الأولى	الطبخة الثانية	الفرق	مستوى الدلالة	الدلالة لصالح
A1	A2	-5.98	0.000	A2
A1	B1	2.07	0.046	A1
A1	B2	2.46	0.018	A1
A1	C1	7.37	0.000	A1
A1	C2	6.47	0.000	A1
A1	D1	-2.12	0.041	D1
A1	D2	3.76	0.000	A1
A1	E1	8.82	0.000	A1
A1	E2	8.48	0.000	A1
A1	Diovan	-10.05	0.000	Diovan
A2	B1	8.04	0.000	A2
A2	B2	8.44	0.000	A2
A2	C1	13.35	0.000	A2
A2	C2	12.45	0.000	A2
A2	D1	3.85	0.000	A2
A2	D2	9.74	0.000	A2
A2	E1	14.79	0.000	A2
A2	E2	14.46	0.000	A2
A2	Diovan	-4.07	0.000	Diovan
B1	C1	5.31	0.000	B1
B1	C2	4.40	0.000	B1
B1	D1	-4.19	0.000	D1
B1	E1	6.75	0.000	B1
B1	E2	6.42	0.000	B1
B1	Diovan	-12.11	0.000	Diovan
B2	C1	4.91	0.000	B2
B2	C2	4.01	0.000	B2
B2	D1	-4.58	0.000	D1
B2	E1	6.36	0.000	B2
B2	E2	6.02	0.000	B2
B2	Diovan	-12.51	0.000	Diovan
C1	D1	-9.50	0.000	D1
C1	D2	-3.61	0.001	D2
C1	Diovan	-17.42	0.000	Diovan



3. تحديد التكافؤ في متوسطات قيم الانحلال بين التحضيرات المدروسة عند الدقيقة 10 باستخدام اختبار

#### LSD

الطبقة الأولى	الطبقة الثانية	الفرق	مستوى الدلالة	الدلالة لصالح
B1	B2	0.39	0.699	متكافئتان
B1	D2	1.70	0.099	متكافئتان
B2	D2	1.30	0.203	متكافئتان
C1	C2	-0.90	0.377	متكافئتان
C1	E1	1.45	0.159	متكافئتان
C1	E2	1.11	0.278	متكافئتان
C2	E2	2.01	0.052	متكافئتان
E1	E2	-0.34	0.741	متكافئتان

4. مقارنة متوسطات قيم الانحلال بين التحضيرات المدروسة و المستحضر العالمي Diovan عند الدقيقة

#### ANOVA باستخدام تحليل 20

الشركة	عدد العينات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة F	مستوى الدلالة	الفروق بين المتوسطات
1	6	85.50	2.72	19.107	0.000	يوجد فروق
2	6	91.44	1.79			
3	6	85.65	2.25			
4	6	83.12	2.49			
5	6	81.53	2.27			
6	6	81.53	2.27			
7	6	88.82	2.41			
8	6	86.85	2.91			
9	6	80.54	2.62			
10	6	82.69	2.45			
11	6	93.33	1.59			
المجموع	66	85.54	4.61			

5. تحديد مصدر الاختلاف في متوسطات قيم الانحلال بين التحضيرات المدروسة والمستحضر العالمي

**Diovan عند الدقيقة 20 باستخدام اختبار LSD**

الطبخة الأولى	الطبخة الثانية	الفرق	مستوى الدلالة	الدلالة لصالح
A1	A2	-5.94	0.000	A2
A1	C1	3.97	0.005	A1
A1	C2	3.97	0.005	A1
A1	D1	-3.32	0.019	D1
A1	E1	4.96	0.001	A1
A1	E2	2.81	0.045	A1
A1	Diovan	-7.83	0.000	Diovan
A2	B1	5.79	0.000	A2
A2	B2	8.32	0.000	A2
A2	C1	9.90	0.000	A2
A2	C2	9.90	0.000	A2
A2	D2	4.58	0.001	A2
A2	E1	10.90	0.000	A2
A2	E2	8.75	0.000	A2
B1	C1	4.12	0.004	B1
B1	C2	4.12	0.004	B1
B1	D1	-3.17	0.024	D1
B1	E1	5.11	0.000	B1
B1	E2	2.96	0.035	B1
B1	Diovan	-7.68	0.000	Diovan
B2	D1	-5.70	0.000	D1
B2	D2	-3.73	0.009	D2
B2	Diovan	-10.21	0.000	Diovan
C1	D1	-7.29	0.000	D1
C1	D2	-5.32	0.000	D2
C1	Diovan	-11.80	0.000	Diovan
C2	D1	-7.29	0.000	D1
C2	D2	-5.32	0.000	D2
C2	Diovan	-11.80	0.000	Diovan
D1	E1	8.28	0.000	D1
D1	E2	6.13	0.000	D1
D1	Diovan	-4.51	0.002	Diovan
D2	E1	6.32	0.000	D2
D2	E2	4.17	0.004	D2

Diovan	0.000	-6.48	Diovan	D2
Diovan	0.000	-12.79	Diovan	E1
Diovan	0.000	-10.64	Diovan	E2

6. تحديد التكافؤ في متوسطات قيم الانحلال بين التحضيرات المدروسة عند الدقيقة 20 باستخدام اختبار

#### LSD

الطبقة الأولى	الطبقة الثانية	الفرق	مستوى الدلالة	الدلالة لصالح
A1	B1	-0.15000	0.913	متكافئتان
A1	B2	2.37667	0.088	متكافئتان
A1	D2	-1.35667	0.326	متكافئتان
A2	D1	2.61667	0.061	متكافئتان
A2	Diovan	-1.89333	0.172	متكافئتان
B1	B2	2.52667	0.070	متكافئتان
B1	D2	-1.20667	0.382	متكافئتان
B2	C1	1.58833	0.251	متكافئتان
B2	C2	1.58833	0.251	متكافئتان
B2	E1	2.58333	0.064	متكافئتان
B2	E2	0.43333	0.753	متكافئتان
C1	C2	0.00000	1.000	متكافئتان
C1	E1	0.99500	0.470	متكافئتان
C1	E2	-1.15500	0.403	متكافئتان
C2	E1	0.99500	0.470	متكافئتان
C2	E2	-1.15500	0.403	متكافئتان
D1	D2	1.96500	0.157	متكافئتان
E1	E2	-2.15000	0.122	متكافئتان

7. مقارنة متوسطات قيم الانحلال بين التحضيرات المدروسة والمستحضر العالمي Diovan عند الدققة

30 باستخدام تحليل ANOVA

م	الشركة	عدد العينة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة F	مستوى الدلالة	الفروق بين المتوسطات
1	A1	6	88.52	1.62	12.714	0.000	يوجد فروق
2	A2	6	94.53	1.15			
3	B1	6	88.84	1.92			
4	B2	6	87.74	2.15			
5	C1	6	86.95	4.71			
6	C2	6	88.68	3.04			
7	D1	6	90.41	2.19			
8	D2	6	86.95	2.19			
9	E1	6	83.49	1.77			
10	E2	6	85.06	2.76			
11	Diovan	6	95.13	1.10			
المجموع		66	88.76	4.08			

8. تحديد مصدر الاختلاف في متوسطات قيم الانحلال بين التحضيرات المدروسة والمستحضر العالمي

**Diovan عند الدقيقة 30 باستخدام اختبار LSD**

الطبقة الأولى	الطبقة الثانية	الفرق	مستوى الدلالة	الدلالة لصالح
A1	A2	-6.01	0.000	A2
A1	E1	5.03	0.001	A1
A1	E2	3.46	0.017	A1
A1	Diovan	-6.60	0.000	Diovan
A2	B1	5.70	0.000	A2
A2	B2	6.80	0.000	A2
A2	C1	7.58	0.000	A2
A2	C2	5.85	0.000	A2
A2	D1	4.12	0.005	A2
A2	D2	7.58	0.000	A2
A2	E1	11.04	0.000	A2
A2	E2	9.47	0.000	A2
B1	E1	5.35	0.000	B1
B1	E2	3.77	0.010	B1
B1	Diovan	-6.29	0.000	Diovan
B2	E1	4.25	0.004	B2
B2	Diovan	-7.39	0.000	Diovan
C1	D1	-3.46	0.017	D1
C1	E1	3.46	0.017	C1
C1	Diovan	-8.18	0.000	Diovan
C2	E1	5.19	0.001	C2
C2	E2	3.62	0.013	C2
C2	Diovan	-6.45	0.000	Diovan
D1	D2	3.46	0.017	D1
D1	E1	6.92	0.000	D1
D1	E2	5.35	0.000	D1
D1	Diovan	-4.72	0.001	Diovan
D2	E1	3.46	0.017	D2
D2	Diovan	-8.18	0.000	Diovan
E1	Diovan	-11.64	0.000	Diovan
E2	Diovan	-10.06	0.000	Diovan

9. تحديد التكافؤ في متوسطات قيم الانحلال بين التحضيرات المدروسة عند الدقيقة 30 باستخدام اختبار

LSD

الدالة الأولى	الطبعة الثانية	الفرق	مستوى الدالة	الدالة لصالح
A1	B1	-0.31333	0.824	متكافئتان
A1	B2	0.78500	0.579	متكافئتان
A1	C1	1.57167	0.268	متكافئتان
A1	C2	-0.15667	0.912	متكافئتان
A1	D1	-1.88667	0.185	متكافئتان
A1	D2	1.57333	0.268	متكافئتان
A2	Diovan	-0.59333	0.675	متكافئتان
B1	B2	1.09833	0.438	متكافئتان
B1	C1	1.88500	0.186	متكافئتان
B1	C2	0.15667	0.912	متكافئتان
B1	D1	-1.57333	0.268	متكافئتان
B1	D2	1.88667	0.185	متكافئتان
B2	C1	0.78667	0.578	متكافئتان
B2	C2	-0.94167	0.506	متكافئتان
B2	D1	-2.67167	0.063	متكافئتان
B2	D2	0.78833	0.577	متكافئتان
B2	E2	2.67500	0.062	متكافئتان
C1	C2	-1.72833	0.224	متكافئتان
C1	D2	0.00167	0.999	متكافئتان
C1	E2	1.88833	0.185	متكافئتان
C2	D1	-1.73000	0.224	متكافئتان
C2	D2	1.73000	0.224	متكافئتان
D2	E2	1.88667	0.185	متكافئتان
E1	E2	-1.57167	0.268	متكافئتان

## الملحق (12)

المقارنة الإحصائية بين المضغوطات والكبسولات من خلال نتائج أهم الاختبارات الفيزيوكيميائية

1. نتائج اختبارات مقارنة المضغوطات مع الكبسولات

المتغيرات	الانحلال (10 د)	الانحلال (30 د)	مقايصة UV	مقايصة HPLC	تجانس الوحدات الجرعية
الشركة	Avg ± SD	Avg ± SD	Avg ± SD	Avg ± SD	Avg ± SD
A	84.46 ± 3.40	91.53 ± 3.41	100.17 ± 0.87	101.56 ± 1.23	100.80 ± 0.83
B	79.21 ± 1.49	88.29 ± 2.03	98.59 ± 0.66	98.50 ± 0.74	99.01 ± 0.78
C	74.55 ± 1.89	87.82 ± 3.89	105.94 ± 0.75	105.07 ± 1.34	103.84 ± 2.94
D	80.65 ± 3.61	88.68 ± 2.76	97.21 ± 1.08	97.19 ± 0.76	98.22 ± 1.87
E	72.82 ± 2.05	84.28 ± 2.36	96.01 ± 0.78	96.40 ± 1.04	96.54 ± 2.48
Diovan	91.52 ± 0.72	95.13 ± 1.10	101.97 ± 0.54	100.24 ± 1.25	101.08 ± 0.61
A & C اختبار	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▲	فرق معنوي ▲	فرق معنوي ▲
A & D اختبار	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼
A & E اختبار	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼
A & Diovan اختبار	فرق معنوي ▲	فرق معنوي ▲	فرق معنوي ▲	فرق غير معنوي	فرق غير معنوي
B & C اختبار	فرق معنوي ▼	فرق غير معنوي	فرق معنوي ▲	فرق معنوي ▲	فرق معنوي ▲
B & D اختبار	فرق غير معنوي	فرق غير معنوي	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق غير معنوي
B & E اختبار	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼
B & Diovan اختبار	فرق معنوي ▲	فرق معنوي ▲	فرق معنوي ▲	فرق معنوي ▲	فرق معنوي ▲

## 2. نتائج مقارنة المضغوطات فيما بينها

النوع	تجانس الوحدات الجرعية	مقايصة HPLC	مقايصة UV	الاحتلال عند الدقيقة 30	الاحتلال عند الدقيقة 10	المتغيرات الشركة
	متوسط $\pm$ انحراف معياري	متوسط $\pm$ انحراف معياري	متوسط $\pm$ انحراف معياري	متوسط $\pm$ انحراف معياري	متوسط $\pm$ انحراف معياري	
مضغوطة	100.89 $\pm$ 0.82	101.94 $\pm$ 1.59	100.87 $\pm$ 0.47	88.52 $\pm$ 1.62	81.47 $\pm$ 1.60	A1
مضغوطة	100.71 $\pm$ 0.89	101.19 $\pm$ 0.90	99.47 $\pm$ 0.53	94.53 $\pm$ 1.15	87.44 $\pm$ 1.23	A2
مضغوطة	98.98 $\pm$ 0.77	98.31 $\pm$ 0.73	98.98 $\pm$ 0.62	88.84 $\pm$ 1.92	79.40 $\pm$ 1.33	B1
مضغوطة	99.04 $\pm$ 0.83	98.69 $\pm$ 0.86	98.20 $\pm$ 0.47	87.74 $\pm$ 2.15	79.01 $\pm$ 1.73	B2
مضغوطة	101.08 $\pm$ 0.61	100.24 $\pm$ 1.25	101.97 $\pm$ 0.54	95.13 $\pm$ 1.10	91.52 $\pm$ 0.72	Diovan
<div> <div>▲ تزايد</div> <div>▼ تناقص</div> <div>One Way ANOVA اختبار</div> <div>LSD اختبار</div> </div>	فرق غير معنوي	فرق غير معنوي	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▲	فرق معنوي ▲	A1 & A2
	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	A1 & B1
	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	A1 & B2
	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق غير معنوي	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	A2 & B1
	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	A2 & B2
	فرق غير معنوي	فرق غير معنوي	فرق معنوي ▼	فرق غير معنوي	فرق غير معنوي	B1 & B2
	فرق غير معنوي	فرق غير معنوي	فرق معنوي ▲	فرق معنوي ▲	فرق معنوي ▲	A1 & Diovan
	فرق غير معنوي	فرق غير معنوي	فرق معنوي ▲	فرق غير معنوي	فرق معنوي ▲	A2 & Diovan
	فرق معنوي ▲	فرق غير معنوي	فرق معنوي ▲	فرق معنوي ▲	فرق معنوي ▲	B1 & Diovan
	فرق معنوي ▲	فرق غير معنوي	فرق معنوي ▲	فرق معنوي ▲	فرق معنوي ▲	B2 & Diovan



### 3. نتائج مقارنة الكبسولات فيما بينها

النوع	تجانس الوحدات الجرعية	الفالساتران مقايصة HPLC	الفالساتران مقايصة UV	الانحلال عند الدقيقة 30	الانحلال عند الدقيقة 10	المتغيرات الشركة
	متوسط $\pm$ انحراف معياري	متوسط $\pm$ انحراف معياري	متوسط $\pm$ انحراف معياري	متوسط $\pm$ انحراف معياري	متوسط $\pm$ انحراف معياري	
كبسولة	104.07 $\pm$ 2.50	105.41 $\pm$ 0.54	106.36 $\pm$ 0.62	86.95 $\pm$ 4.71	74.09 $\pm$ 1.67	C1
كبسولة	103.60 $\pm$ 3.45	104.74 $\pm$ 1.96	105.52 $\pm$ 0.66	88.68 $\pm$ 3.04	74.99 $\pm$ 2.15	C2
كبسولة	98.03 $\pm$ 2.30	97.28 $\pm$ 1.05	97.87 $\pm$ 0.70	90.41 $\pm$ 2.19	83.59 $\pm$ 1.35	D1
كبسولة	98.40 $\pm$ 1.40	97.10 $\pm$ 0.58	96.54 $\pm$ 1.01	86.95 $\pm$ 2.18	77.70 $\pm$ 2.46	D2
كبسولة	96.90 $\pm$ 2.75	96.57 $\pm$ 0.56	95.87 $\pm$ 0.70	83.49 $\pm$ 1.76	72.65 $\pm$ 2.36	E1
كبسولة	96.17 $\pm$ 2.26	96.23 $\pm$ 1.51	96.15 $\pm$ 0.90	85.06 $\pm$ 2.76	72.98 $\pm$ 1.91	E2
اختبار One Way ANOVA  اختبار LSD	▲ تزايد	فرق غير معنوي	فرق غير معنوي	فرق غير معنوي	فرق غير معنوي	C1 & C2
	▼ تناقص	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▲	C1 & D1
		فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▲	C1 & D2
		فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق غير معنوي	C1 & E1
		فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق غير معنوي	C1 & E2
		فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق غير معنوي	C2 & D1
		فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▲	C2 & D2
		فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق غير معنوي	C2 & E1
		فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	فرق غير معنوي	C2 & E2
		فرق غير معنوي	فرق غير معنوي	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	D1 & D2
		فرق غير معنوي	فرق غير معنوي	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	D1 & E1
		فرق غير معنوي	فرق غير معنوي	فرق معنوي ▼	فرق معنوي ▼	D1 & E2
		فرق غير معنوي	فرق غير معنوي	فرق غير معنوي	فرق معنوي ▼	D2 & E1
		فرق غير معنوي	فرق غير معنوي	فرق غير معنوي	فرق معنوي ▼	D2 & E2
		فرق غير معنوي	فرق غير معنوي	فرق غير معنوي	فرق غير معنوي	E1 & E2

### الملحق (13): معلومات عن الشائبة NDMA

تتتمي NDMA إلى عائلة النتروزأمينات (N-nitrosamines) وهي مادة كيميائية عضوية نصف طيارة ذوابة في الماء. صنفت كمادة مسرطنة محتملة للبشر من قبل الوكالة الدولية لبحوث السرطان التابعة لمنظمة الصحة العالمية, حيث تمت دراسة تأثيراتها السمية الكبدية من خلال التجارب على الحيوان.

تنتج هذه الشائبة نتيجة تفاعل جانبي في مرحلة تشكيل حلقة رباعي الأزول خلال عملية اصطناع الفالسارتان حيث استخدمت الشركة الصينية مركب (أزيد الصوديوم  $\text{NaN}_2$ ), بينما استخدمت الشركة العالمية NOVARTIS مركب (tributyltin azid), لذلك لم يتم سحب مستحضرات الفالسارتان المنتجة من قبلها. وتشير بعض الدراسات إلى احتمالية تشكل النتيروأمينات من مصادر خارجية كالتلوث المتصالب وخصوصاً التلوث الناجم عن استخدام المذيبات المعاد تدويرها (مثل ثنائي ميثيل فورم أميد DMF). كما أوضحت بعض التقارير إمكانية تواجد مستويات منخفضة من النتروزأمينات خلال عملية معالجة الماء المستخدم في تصنيع المواد الدوائية الفعالة.

يتم إجراء العديد من الاختبارات للبت في ضرر الشائبة على المرضى الذين تناولوا مستحضرات الفالسارتان على المدى البعيد على الرغم من أن نسبة تواجدها ضئيلة جداً. وقد أصبحت الحاجة ملحة لذلك بعد أن تم الكشف عنها في أدوية حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين الأخرى إلى جانب دواء الرانتيدين والميتفورمين. لذلك تتوالى البحوث في تطوير طرائق أكثر فعالية في عزل هذه المادة أو التخلص منها. تبين دراسات تشكل هذه الشائبة بأن اختلاف طريقة تصنيع المادة الأولية من قبل الشركات المصنعة يلعب الدور الأكبر في ظهورها. مما يوضح أهمية دور الرقابة الدوائية المتمثل بمراقبة وضبط جودة المنتجات بدءاً من استرجار المواد الأولية والتحقق من مصدرها من الموردين وانتهاءً بإنتاج المستحضرات وإلى ما بعد وصولها إلى يد المريض.

## **Abstract**

Several Syrian pharmaceutical companies stopped producing between 2011 and 2020, which forced patients to search for alternatives. Long-term treatment drugs were mostly affected, such as anti-hypertension (Valsartan), which was locally marketed as pharmaceutical alternatives (tablets and capsules).

This research aims to study the bioequivalence of oral valsartan preparations by performing tests *in vitro* and comparing them with the reference drug "Diovan®".

The physiochemical properties of the tested preparations were meeting the compendial standards. The assay was performed by two analytical methods (modified HPLC & UV spectrophotometry). This study showed so closed results with no statistically significant differences. So we recommend a simple, rapid and less costly UV method to determine the content of valsartan in its pharmaceutical forms.

Tablets were better than capsules, that's confirmed by dissolution and assay tests, which made the film coated tablets the best choice to prepare valsartan.

At the end of this study, it's not possible to confirm the possibility of alternating between the oral pharmaceutical forms of valsartan as a result of differences in the results of physiochemical tests. Moreover, they did not meet Biowaiver based-WHO-BCS requirements, which emphasizes the need for *in vivo* bioequivalence studies.

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



# **Studying the Possibility of Alternating among “Valsartan” Oral Preparations from Various Pharmaceutical Companies**

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

Submitted by the Pharmacist

**Rasha Samer Hazeem**

Supervisor

**Dr. Haifaa Al-Ali**

Lecturer at the Faculty of Pharmacy  
Al Baath University

**2020 AD- 1442 H**

