# مراقبة الجودة لبعض منتجات الايتوريكوكسيب المتوفرة في السوق السورية

**د. نسرين قدّار** [*]
**د. هلا بركات** [**]
**بشرى سلامي** [***]

**(تاريخ الإيداع 26 / 4 / 2021. قُبِل للنشر في 26 / 7 / 2021)**

## □ ملخّص □

الايتوريكوكسيب مثبط انتقائي لأنزيمات السايكلو أوكسيجيناز-2، يُعطى فموياً كمسكن ألم، يُستطب في تخفيف أعراض التهاب المفاصل الروماتيزمي والألم والأعراض المرافقة لالتهاب المفاصل النقرسي الحاد. ينتمي إلى الصنف الثاني Class II حسب نظام التصنيف الصيدلاني الحيوي(Biopharmaceutical Classification System) BCS. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التكافؤ الحيوي في الزجاج *in vitro* لثلاثة مستحضرات جنيسة من الايتوريكوكسيب 120ملغ من شركات مختلفة. والتأكد من أن الايتوريكوكسيب مؤهل للإعفاء الحيوي من خلال إجراء اختبار الاشباع. تم إجراء اختبارات مراقبة الجودة لهذه المضغوطات: اختلاف الوزن، تجانس المحتوى، القساوة، زمن التفتت، بالمقارنة مع المستحضر المرجعيARCOXIA. جميع الطبخات حققت اختباري تجانس الوزن والمحتوى، لم تحقق الطبخة B3 اختبار المعايرة. أما بالنسبة لاختبار الانحلالية، تمت مقارنة نماذج الانحلال باستخدام معاملي الاختلاف dissimilarity factor (*f1*) والتشابه(*f2*) similarity factor. أظهرت النتائج أنه لم يكن هناك تكافؤ حيوي بين الشركات المحلية والدواء الأصيل. الايتوريكوكسيب مؤهل للإعفاء الحيوي لأنه لم يترسب عند الانتقال من الوسط المعدي إلى الوسط المعوي وبقي محافظاً على ذوبانه.

**الكلمات المفتاحية:** التكافؤ الحيوي في الزجاج، ايتوريكوكسيب، اختبار الانحلالية، معامل التشابه، معامل الاختلاف.

[*] **مدرسة – قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية – كلية الصيدلة – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية**
[**] **مدرسة – قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية – كلية الصيدلة – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية**
[***] **طالبة ماجستير – قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية – كلية الصيدلة – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية**

# Quality control of some etoricoxib products available in syrian market

**Dr. Nisrin Kaddar** [*]
**Dr. Hala Barakat** [**]
**Boushra Salame** [***]

**(Received 26 / 4 / 2021. Accepted 26 / 7 / 2021)**

## □ ABSTRACT □

Etoricoxib is a highly selective cyclooxygenage-2 (COX-2) inhibitor. administered orally as an analgesic drug,indicated in the symptomatic relief of osteoarthritis rheumatoid arthritis and the pain and sings of inflammation associated with acute gouty arthritis. It belongs to class II under BCS (Biopharmaceutics Classification System). Study's aim was to evaluate three generic Etoricoxib 120mg tablets from different companies to assess their bioequivalence *in vitro*. And to ensure that etoricoxib is eligible for biowaiver by performing saturation test. General quality assessments of these tablets like weight variation, content uniformity, hardness, and disintegration time were carried out Compared to the reference drug ARCOXIA. All tablets achieved both weight uniformity, Content uniformity. B3 batch did not meet the assay test. As for the dissolution test, Dissolution profiles were compared using dissimilarity factor (*f1*) and similarity factor (*f2*).The results showed that there was no bioequivalence between local companies and brand. Etoricoxib eligible for biowaiver, because it remains in a supersaturated state without precipitation when transferred from simulated gastric fluids (SGF) into simulated intestinal fluids (SIF).

**Keywords:** *In vitro* bioequivalence, etoricoxib, dissolution test, similarity factor, dissimilarity factor.

[*] **Assistant Professor in Pharmaceutical Department - Faculty of pharmacy - Tishreen University – Lattakia- Syria**
[**] **Assistant Professor in Pharmaceutical chemistry and drug controlling Department Faculty of Pharmacy – Tishreen University- Lattakia-Syria**
[***] **Postgraduate student in Pharmaceutical chemistry and drug controlling Department - Faculty of Pharmacy -Tishreen University- Latakia Syria**

## مقدمة

الأدوية الأصيلة (Brand Drug) أدوية منتجة من قبل الشركة الأم الحائزة على براءة الاختراع، والتي أنفقت أموال طائلة على الاكتشاف والتطوير والتسويق، تملك الشركة الحق الحصري في تصنيع وبيع هذه الأدوية طيلة فترة حماية الملكية [1]. لاحقاً تم تطوير ما يسمى بالأدوية الجنيسة (Generic Drug) وهي أدوية مُصّنعة من قبل شركات أخرى، تحوي نفس الجرعة من المادة الفعالة، لها نفس طريق الاستخدام والشكل الصيدلاني، تُسوق بعد انتهاء مدة حماية الملكية، قابلة أن تحل كبديل عن الدواء الأصيل [2].بسبب القلق إزاء ارتفاع أسعار الادوية، أقرّ الكونغرس الأميركي عام 1984 تشريعات سمحت من خلالها الولايات المتحدة الامريكية بنظام مختصر للموافقة على الأدوية الجنيسة[1]، أحدث هذا المؤتمر ثورة في مجال الأدوية الجنيسة، كان الهدف توفير الرعاية الصحية بطريقة أخفض كلفة وأكثر كفاءة، لعب دوراً رئيسياً في تخفيف العقبات التنظيمية للشركات المصنعة للدواء الجنيس وتسهيل دخولها للسوق الدوائية بشرط أن تكون متكافئة حيوياً مع الدواء الحائز على براءة الاختراع[3].

انتشار الأدوية الجنيسة في الأسواق وتوافرها بسعر أقل من الدواء الأصيل، أدى إلى طرح تساؤل من قبل الأطباء والمرضى عمّا إذا كانت هذه الأدوية تملك فعالية وأمان الدواء الأصيل، مما دفع منظمة الغذاء والدواء الـ FDA إلى فرض إجراء اختبارات رقابة للأدوية الجنيسة قبل طرحها إلى الأسواق الدوائية تضمن أنها متكافئة حيوياً مع الدواء الأصيل أي تملك فعاليته وأمانه. تحصل الأدوية الجنيسة على أذن التسويق من قبل الـ FDA عندما تحقق اختبار التكافؤ الحيوي Bioequivalence، الذي يعرف بأنه: غياب الاختلاف في سرعة (rate) ومدى(extant) توافر المادة الفعالة في موقع التأثير عند إعطاء دوائين حاويين على نفس المادة الفعالة بنفس الجرعة ضمن نفس الشروط[4]. تُجرى اختبارات التكافؤ الحيوي بطريقتين: دراسات التكافؤ في الجسم الحي *In vivo*[5]: تتطلب متطوعين أصحاء من كلا الجنسين، يتم خلالها سحب عينات (دم أو بول) حيث يتم قياس تركيز الدواء في السوائل الحيوية كمعيار مع الزمن، تتضمن المعاملات المستخدمة لقياس التكافؤ الحيوي ضمن الجسم الحي كلاً من: المدى (المساحة تحت المنحني AUC)، المعدل (التركيز البلاسمي الاعظمي $C_{max}$)، والزمن اللازم للوصول إلى هذا التركيز $T_{max}$. دراسات التكافؤ في الزجاج *In vitro*[4] تتم من خلال إجراء اختبارات مراقبة الجودة ( تجانس الوزن، تجانس المحتوى، القساوة، زمن التفتت) بالإضافة إلى اختبار الانحلالية الذي يعتبر من المعايير المستخدمة لتحديد التكافؤ إذ يجب أن تبدي المضغوطات المدروسة منحنيات انحلال متشابهة، ويتم تقييم نتائج فحص الانحلال من خلال معاملي التشابه similarity factor ($f_2$)[6] والاختلاف dissimilarity factor ($f_1$).

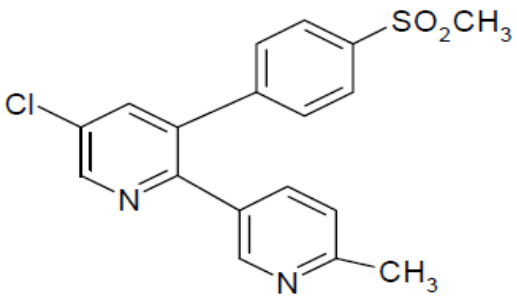
ظهر مصطلح الارتباط بين اختبار التكافؤ الحيوي في الجسم الحي والاختبارات في الزجاج IVIVC( *in-vitro in-vivo* correlation) في الصناعة الصيدلانية كنتيجة للوعي على أهمية التكافؤ الحيوي وفحص الانحلال في تقييم أداء الدواء حيوياً، تعرف هذه العلاقة حسب الـFDA بأنها: علاقة رياضية علمية تنبؤية تربط بين خصائص (سلوك) الشكل الصيدلاني في الزجاج (الكمية المنحلة) والكمية الممتصة في الجسم الحي (مدى أو معدل الامتصاص)[7] الهدف الرئيسي من إنشاء IVIVC تسهيل دراسات التكافؤ الحيوي والاعتماد على اختبار الانحلال في الزجاج لتكون بديل عن الدراسات في الجسم الحي، حيث تُجرى اختبارات التكافؤ الحيوي في الزجاج *in vitro* دون الحاجة إلى إجرائها في الجسم الحي *in vivo* عندما تكون علاقة الارتباط بينهما مثبتة.

نظام التصنيف الصيدلاني الحيوي (BCS): نظام معتمد من قبل الـFDA يقوم على تصنيف الأدوية اعتماداً على عاملين أساسين هما النفوذية (permeability) والذوبانية (solubility)، يتم تصنيف الأدوية حسب الـBCS ضمن أربع[8] مجموعات: المجموعة الأولى Class I: ذوبان عالٍ، نفوذية عالية، المجموعة الثانية Class II: ذوبان منخفض، نفوذية عالية، المجموعة الثالثة Class III: ذوبان عالٍ، نفوذية منخفضة، المجموعة الرابعة Class IV: ذوبان منخفض، نفوذية منخفضة.

إدخال نظام الـ(BCS) واعتماده من قبل الهيئات التنظيمية قدّم وسيلة لربط بيانات الزجاج للأدوية ذات التحرر الفوري (IR) مع معدل الامتصاص في الجسم الحي، في عام 2002تم منح إعفاء حيوي Biowaiver[9] من قبل الـFDA لأدوية الصنف الأول Class I (ذوبانية عالية، نفوذية عالية)، حيث يعرف الإعفاء الحيوي Biowaiverبأنه مرسوم تشريعي يطلق على الأدوية التي تحصل على موافقة التسويق بناءً على إجراء التكافؤ الحيوي لها في الزجاج *in vitro*دون إجراء هذه الدراسات في الجسم الحي[10]، في الآونة الأخيرة تم تمديد تطبيق الإعفاء الحيوي إلى بعض أدوية الفئة الثالثة Class III ( ذوبان عالٍ، نفوذية منخفضة)، بشرط أن تملك انحلال سريع جداً (very rapidly dissolving) أي تحرر أكثر من 85% خلال 15دقيقة[11].ولكن الغالبية العظمى من الأدوية قيد التطوير هي ذات ذوبان منخفض Class II&Class IV، في السنوات الأخيرة اقترحت عدّة أبحاث إمكانية توسيع مفهوم الإعفاء الحيوي وتمديده ليشمل فئات معينة من أدوية المجموعة الثانية Class II. مثلاً بالنسبة للأحماض الضعيفة التي تذوب بشكل سريع وكامل في الأمعاء، والأسس الضعيفة التي تذوب بشكل سريع وكامل في المعدة، فإنه عند استخدام الوسط المناسب (ذو pH مناسب) الملائم لذوبان الدواء في الزجاج *In vitro* يمكن إنشاء ربط بين بيانات الزجاج والجسم الحي. تم بناء على ذلك، واستناداً إلى إرشادات منظمة الصحة العالمية WHO منح إعفاء حيوي لبعض أدوية المجموعة الثانية Class II الأحماض الضعيفة وذلك إذا كان المنتج المدروس يبدي ذوبان عالٍ في وسط ذو pH=6.8 أي يملك قيمة D/S ≤ 250، حيث تعتبر المادة الدوائية ذات ذوبانية عالية (highly soluble) إذا انحلت أعلى جرعة highest dose ضمن 250مل أو أقل أي عندما تكون النسبة ( Dose/Solubility ratio ≤ 250mL)[12]، وذو انحلال سريع rapidly dissolving) (أي يحرر أكثر من 85% خلال 30 دقيقة)، أما بالنسبة لأدوية المجموعة الثانية الأسس الضعيفة فهي مؤهلة للحصول على الإعفاء الحيوي بشرط أن تنحل بشكل كامل دون ترسب خلال مرورها على طول السبيل الهضمي GI[9].

ينتمي الايتوريكوكسيب إلى مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDS المسكنة للألم، المضادة للالتهاب والخافضة للحرارة[13]. يمارس تأثيره من خلال التثبيط الانتقائي لأنزيمات السايكلو أوكسيجيناز-(2-2COX).

يعرف كيميائياً[14] بأنه: 5-كلورو -2- (6- ميتيل بيريدين-3-)-3-[4- (ميتيل سلفونيل) بيريدين] ،وتوضح صيغته الكيميائية في الشكل(1)




hi

**الشكل(1): الصيغة الكيميائية للايتوريكوكسيب**

يوجد على شكل مضغوطات مخصصة للإعطاء الفموي تحوي (30–60–90–120) ملغ من الايتوريكوكسيب، الجرعة المنصوحة من 60–120 ملغ /اليوم، ينتمي إلى المجموعة الثانية Class II (ذوبانية منخفضة، نفوذية عالية) حسب نظام BCS، يتم تصنيع هذا الدواء في السوق المحلية السورية من قبل عدّة شركات.

## أهمية البحث وأهدافه

### أهمية البحث

إجراء اختبارات التكافؤ الحيوي بين الأصناف المتوافرة محلياً يسمح في تحديد إمكانية استخدامها بالتبادل، الدراسة في الزجاج *In vitro* والمعتمدة بشكل أساسي على اختبار الانحلال هي دراسة سريعة، بسيطة وتسمح لنا بتجنب تعقيدات الدراسات في الجسم الحي والكلفة المرتفعة المرافقة لها، كما وتزداد أهمية هذا الاختبار في حال كان هناك ارتباط بين الدراسة في الزجاج وفي الجسم الحي (*in vitro- in vivo* correlation) IVIVC. يسمح البحث بتفسير اختلاف الاستجابة العلاجية بين المستحضرات المختلفة، والإجابة على تساؤلات الأطباء حول الأسباب التي تؤدي إلى تأثيرات علاجية مختلفة.

### أهداف البحث

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التكافؤ الحيوي لبعض مضغوطات الايتوريكوكسيب 120mg المسوقة في سورية، اعتماداً على اختبار الانحلالية وذلك لثلاث طبخات من ثلاث شركات محلية، ومقارنتها مع الدواء الأصيل الحائز على براءة الإختراع، بالإضافة لإجراء اختبارات مراقبة الجودة الأخرى: اختبار القساوة، اختبار زمن التفتت، تجانس المحتوى، تجانس الوزن، المعايرة، في محاولة لكشف المشاكل المتعلقة بالصياغة الصيدلانية والتي بدورها تؤدي إلى تأثيرات علاجية مختلفة عند المرضى. والتأكد من إمكانية تحقيق الايتوريكوكسيب لشروط الإعفاء الحيوي (Biowaiver) من خلال إجراء اختبار الاشباع.

## طرائق البحث ومواده

### المواد والتجهيزات المستخدمة

من التجهيزات والأدوات المخبرية المتوفرة في مخابر كلية الصيدلة بالإضافة إلى جهاز قياس العكارة الموجود في مخبر بحوث البيئة والمذكورة في الجدول (1)، كما استخدمت مجموعة من المحلات المذكورة في الجدول (2). تم الحصول على العينات الخاصة بدراستنا من عدد من الصيدليات في السوق المحلية والمُصّنعة من عدّة شركات محلية وبطبخات مختلفة، أما العينات الخاصة بالشركة الأم الحاصلة على براءة الاختراع فقد تم الحصول عليها من شركة MERCK الألمانية.

**الجدول(1): التجهيزات والأدوات المخبرية المستخدمة في البحث**

| الأجهزة والأدوات | الطراز |
|---|---|
| بوالين معايرة volumetric flasks سعة (10/25/50/100/1000) مل | --- |
| أسطوانة مدرجة Graduated Cylinder | --- |
| ميزان حساسSensitive Balance ذو حساسية (0.0001 )غ | (precise XB 220 A/Germany) |
| جهاز قياس قساوة المضغوطات | (Erweka TBH 200/Germany) |
| جهاز قياس تفتت المضغوطات | (Erweka ZT-52/Germany) |
| جهاز فحص الانحلال | (Erweka DT600) |
| مقياس الطيف الضوئي | T600U Spectrometer PG Instrument (Ltd) spectrophotometer) |
| مقياس pH (Hash Sension) | --- |
| مراشح سيللوز | --- |
| ماصات معايرة سعة (1/10) مل | --- |
| أنابيب زجاجية، بياشر، ميكروبيبيت ومراشح ميكرونية | --- |
| جهاز قياس العكارة | Turbi Direct, Turbidimeter |

**الجدول (2):المواد والمحلات المستخدمة في البحث**

| **المادة** | **الشركة** |
|---|---|
| ايتوريكوكسيب عياري standard etoricoxib | Mercypharma company |
| ماد مقطر حديثاً | ---- |
| حمض كلور الماء(Hydrochloric Acid (HCl | Riedel-De Haen AG, Germany |
| فوسفات ثنائية الصوديوم Di-Sodium hydrogen Phosphate | Merck, Germany |
| فوسفات أحادية البوتاسيوم mono-potassium hydrogen phosphate | Merck, Germany |
| كلور الصوديوم NaCl | Tikkim |

## تحضير المحاليل

### تحضير وقاء من حمض كلور الماء

تم التحضير بإضافة (8.28) مل من حمض كلور الماء التجاري (تركيزه% 37،كثافته 1.19غ/مل،وزنه الجزيئي 36.46غ/مول) إلى بالون معايرة 1000 مل يحوي كمية من الماء المقطر ومزجه وإكمال الحجم بالماء المقطر حتى خط العيار ومن ثم ضبط pH المحلول بواسطة مقياس ال pH عند1.2=pH.

### تحضير الوقاء الفوسفاتي pH=6.8

تم التحضير حسب الدستور البريطاني [15] بحل (18.9) غ من فوسفات ثنائية الصوديوم و(6.4) غ من فوسفات أحادية البوتاسيوم في بالون معايرة سعة 1000مل يحوي كمية من الماء المقطر 500مل ثم إكمال الحجم بعد الحل والمزج حتى خط العيار بالماء المقطر ومن ثم ضبط pH المحلول بواسطة مقياس ال pH عند pH=6.8.

### تحضير سلسلة عيارية للقياس[13] باستخدام Spectrophotometer

تم حل 100mg ايتوريكوكسيب في بالون معايرة سعة 100ml والإكمال بحمض كلور الماء بعد المزج حتى خط العيار، أخذ 1ml من المحلول السابق وأكمل حتى 100ml، والتمديد عدّة مرات للحصول على تراكيز السلسلة mcg/ml (8-7-6-5-4-3-2-1)، وقيست الامتصاصية لهذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer عند طول موجة 233nm، كررت القياسات ثلاث مرات وأخذ المتوسط الحسابي ورسم الخط البياني للتراكيز بدلالة الامتصاصية.

### 1-اختبار تجانس الوزن[16] Weight Variation Determination

وُزِنت 20 مضغوطة تم اختيارها عشوائياً من كل طبخة بشكل إفرادي على ميزان حساس، ثم حُسِب الوزن الوسطي، تمت بعدها مقارنة الأوزان الفردية مع الوزن الوسطي عن طريق حساب انحراف وزن كل مضغوطة عن الوزن الوسطي.

### 2-المعايرة[17] Assay

أُجري اختبار المعايرة على 20 مضغوطة من كل طبخة، حيث تم وزنها، ثم سحقها، وأخذ وزن يعادل الوزن الوسطي للمضغوطات العشرين أي تحوي نظرياً (120) ملغ ايتوريكوكسيب، ثم حل العينة المأخوذة ضمن 900مل حمض كلور الماء 0.1N، وقياس الامتصاصية عند طول موجة 233 نانومتر، بعد إجراء التمديد المناسب، ثم حسب التركيز اعتماداً على إسقاط قيمة الامتصاصية على السلسلة العيارية المحضرة سابقاً.

### 3-اختبار تجانس المحتوى[17,18] Content Uniformity

وزن 10 مضغوطات بشكل إفرادي من كل طبخة من الدواء الأصيل والأدوية الجنيسة، سحقت كل مضغوطة على حدى، ثم وضعت في 900 مل لحلها في حمض كلور الماء 0.1N، لمدة ساعة، ثم تم تمديد 100 مكرولتر من المحلول حتى 3 مل من حمض كلور الماء نفسه، قيست الامتصاصية عند طول موجة 233 nm، ثم تم حساب نسبة المادة الفعالة في كل مضغوطة ليتم من خلالها حساب القيمة المقبولة AV من العلاقة:

$$AV= |M-X| +K.S$$

X: المحتوى الوسطي للمضغوطات، معبراً عنه كنسبة مئوية

K: ثابت قيمته 2.4 في حال كان عدد المضغوطات 10، و2 في حال كان العدد 30

S: الانحراف المعياري للعينة

M: قيمة مرجعية تعتمد على قيمة X ، حيث اختلفت قيمة M في البحث باختلاف X

عندما كانت X< 98.5% فإن قيمة M=98.5

وعندما كانتX> 101.5% فإن قيمة M=101.5

أما عندما 101.5< X <98.5 % فإن قيمة M=X

## 4-اختبار القساوة Hardness Testing

أُجري هذا الاختبار على 10 مضغوطات تم اختبار قساوتها بشكل إفرادي باستخدام جهاز القساوة ثم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري حيث تم التعبير عن قساوة مضغوطات كل عينة بالمتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري، لا توجد متطلبات دستورية لقساوة المضغوطات إذ تختلف القساوة المرغوبة بحسب الاستخدام المقصود من المضغوطات.

## 5- اختبار التفتت[19] Disintegration Testing

أُجري الاختبار على 6 مضغوطات من كل طبخة من الدواء الأصيل والأدوية المحلية باستخدام وسط من الماء المقطر، وبدرجة حرارة 0.5±37°م، بواسطة جهاز التفتت، وحُسب زمن التفتت على أنه الزمن اللازم لتفتت كامل المضغوطة دون أن يبقى أي جزء منها.

## 6- اختبار الانحلال[16.19] *In vitro* Dissolution Test

تمت دراسة سلوك التحرر باستخدام اختبار الانحلال على 6 مضغوطات من كل عينة مدروسة بطريقة المجداف Apparatus II (Paddle Type) بسرعة 50 دورة/ دقيقة عند درجة حرارة c °0.5±37 في وسط يحوي 900 مل من حمض كلور الماء 0.1N ، حيث تم سحب عينة حجمها 10مل من منتصف المسافة بين المجداف وسطح الذوبان، وذلك بعد (60-45-30-15-5) دقيقة من بدء الاختبار والتعويض بحجم مماثل من الوسط النقي (حمض كلور الماء)، رُشحت العينات المسحوبة ثم بعد إجراء التمديد المناسب بحمض كلور الماء تم قياس الامتصاصية عند طول موجة 233nm.

كما تمت مقارنة نموذج الانحلال لكل من طبخات الأدوية الجنيسة والدواء الأصيل، من أجل الحكم على التكافؤ الحيوي بينها، وذلك من خلال حساب كل من معاملي التشابهsimilarity factor (*f2*) والاختلاف dissimilarity factor(*f1*).

يعرف معامل التشابهsimilarity factor (*f2*): بأنه لوغاريتم مقلوب الجذر التربيعي لمجموع الأخطاء المربعة، وهو قياس التشابه كنسبة مئوية بين منحنيي الانحلال ويحسب من المعادلة:

$$f2 = 50 \log\{[1 + (1/n)\sum_{t=1}^{n}|RT - Tt|]^2\}^{-0.5} * 100$$

بينما يعرف معامل الاختلاف dissimilarity factor(*f1*): بأنه نسبة الاختلاف بين منحنيي الانحلال، في كل النقاط الزمنية المدروسة وهو يعبر عن نسبة الخطأ (الخطأ النسبي) بين المنحنيين ويحسب من المعادلة[20]:

$$f1 = \{[\sum_{t=1}^{n}|RT - Tt| / [\sum_{t=1}^{n} RT\ ]\} * 100$$

توصي الFDA باستخدام معاملي التشابه والاختلاف لمقارنة منحني الانحلال، نقول عن منحنيين أنهما متشابهين إذا كانت قيم $f_2$ =50-100 ، بينما قيم $f_1$=0-15 ، عندما يكون $f_1$ =0 و $f_2$ =100 فإن المنتجين المرجعي والمفحوص متشابهين تماماً.

## 7- اختبار الاشباع Saturation Test:

الأسس الضعيفة قادرة على الذوبان ضمن الوسط الحمضي ( محاكي للمعدة)، ولكن هذه الذوبانية تنخفض مع ارتفاع درجة الpH أي عند الانتقال خارج المعدة إلى الأجزاء الأخرى من السبيل الهضمي، يوجد العديد من العوامل التي تؤثر عموماً على انحلال الدواء، وتقسم إلى عوامل تتعلق بالدواء نفسه مثل (pKa الدواء وذوبانيته Solubility) وعوامل

تتعلق بالوسط مثل (pH الوسط وحجمه)، الأساس الضعيف يبقى محافظاً على ذوبانه في الأوساط التي تملك pH أقل من pKa الدواء[21]، عند انتقال الأساس الضعيف المنحل في الوسط الحمضي من المعدة إلى الأمعاء فإننا نميز ثلاث حالات : إما أن يبقى محافظاً على انحلاله لفترة زمنيه محددة ثم يترسب، أو يترسب مباشرةً، أو يبقى محافظاً على انحلاله بدون ترسب وهذا يتعلق بكل من pH الوسط و pKa الدواء[22].

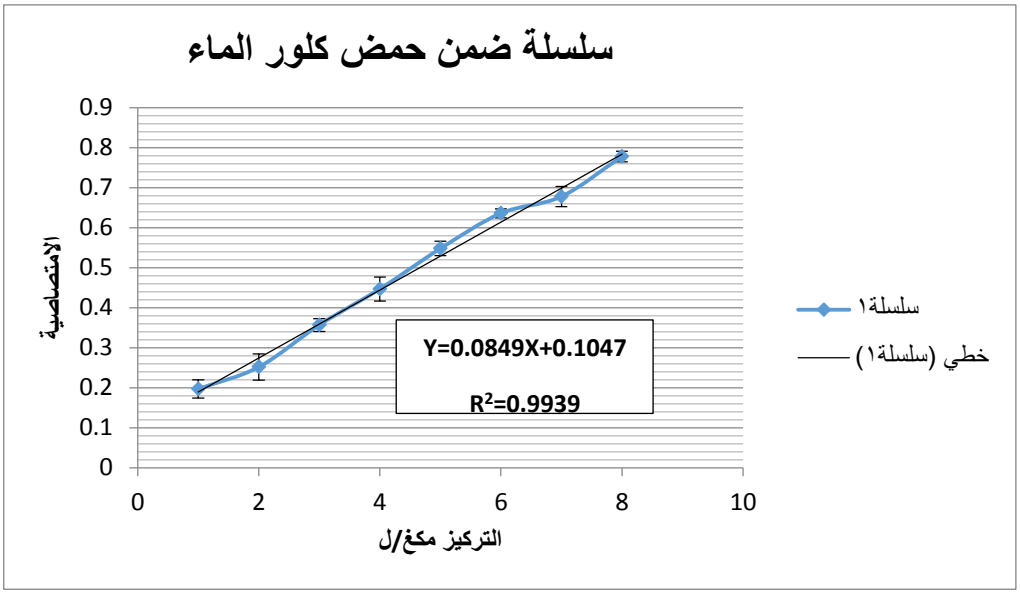
تم إجراء هذا الاختبار بأخذ كمية من الايتوريكوكسيب مكافئة لأعلى جرعة منصوحة (120) ملغ، وحلها في 120مل من وسط محاكي للسائل المعدي بدون أنزيمات (حمض كلور الماء HCL 0.1N و NaCl 2g/L) للحصول على محلول ذو تركيز 1ملغ/ مل، ثم تم سحب عينة حجمها 2.2 مل كل دقيقة من المحلول السابق ونقلها إلى وعاء آخر حاوٍ على 500 مل من وسط محاكي للأمعاء بدون أنزيمات ( SIF) وقاء فوسفاتي، وذلك ضمن درجة حرارة 37±0.5 وتحريك 75دورة / دقيقة. تم التأكد من pH الوسط في الوعاء المستقبل من خلال استخدام جهاز قياس الـpH، تم الاستمرار في مراقبة الاختبار من أجل التحري عن تشكل راسب من الايتوريكوكسيب في الوعاء المستقبل[9]، وذلك باستخدام جهاز العكارة (Turbidimeter)[11] الذي يتألف من مصدر ضوئي يصدر عنه أشعة تحت حمراء بطول موجي 860nm، يسمح بقياس عكارة العينات الملونة والخالية من اللون بوسائل قياس نيفلومترية (Nephelometric) ضمن المجال NTU(0.01–1100)، حيث يصطدم هذا الشعاع بالعينة المراد قياس عكارتها ثم ينتشر (انتشار الضوء الصادر يتعلق بأبعاد الجسيمات العالقة ضمن المحلول)، يعمل الجهاز على قياس شدة الضوء المنتشر والتي تمثل عكارة المحلول حيث تزداد قيم العكارة المسجلة على شاشة العرض بازدياد تركيز الجسيمات العالقة ضمن المحلول ويعبر عنها بواحدة NTU (Nephelometric Turbidity Units)، كما يحوي الجهاز لوحة مفاتيح يتم التحكم من خلالها بفتحه وأغلاقه.

## النتائج والمناقشة

تم تحضير السلسلة العيارية كما ذكر سابقاً، حصلنا على خط مستقيم معادلته:

$$(Y = 0.0849X + 0.1047 \quad R^2 = 0.9939)$$

حيث كانت السلسلة خطية ضمن مجال القيم المدروسة، ومعامل الارتباط قريب من 1.




**الشكل (2): السلسلة العيارية المستخدمة في البحث**

## 1- نتائج تجانس الوزن وتجانس المحتوى (AV) للأدوية الجنيسة والدواء الأصيل:

3) نتائج اختبار تجانس الوزن والمحتوى لمضغوطات جميع العينات المدروسة، الوزن الوسطي لمضغوطات الايتوريكوكسيب يتراوح بين (0.318- 0.567)غ أي وزن مضغوطات جميع العينات أكبر من 0.250غ بالتالي فإن الانحراف المسموح به دستورياً أقل من5%.

**الجدول (3) نتائج اختبار تجانس الوزن والمحتوى**

| الطبخة | الوزن الوسطي لعشرين مضغوطة (غ) | أكبر قيمة للانحراف عن الوزن الوسطي% | أصغر قيمة للانحراف عن الوزن الوسطي% | AV |
|---|---|---|---|---|
| الدواء الأصيل | 0.419±0.002 | 0.619 | 0.095 | 1.98 |
| A1 | 0.567±0.002 | 2.802 | 0.035 | 3.01 |
| A2 | 0.559±0.001 | 2.002 | 0.017 | 3.71 |
| A3 | 0.567±0.002 | 2.553 | 0.035 | 4.39 |
| B1 | 0.333±0.0037 | 4.229 | 0.119 | 8.08 |
| B2 | 0.322±0.0081 | 1.445 | 0.045 | 9 |
| B3 | 0.330±0.0016 | 2.481 | 0 | 13.58 |
| C1 | 0.321±0.006 | 1.414 | 0.031 | 13.7 |
| C2 | 0.321±0.006 | 1.243 | 0.03 | 8.11 |
| C3 | 0.318±0.002 | 2.635 | 0.094 | 1.76 |

يلاحظ من الجدول أن الانحرافات جميعها كانت ضمن الحدود المقبولة دستورياً أقل من 5%، كما وأن كل المضغوطات مقبولة دستورياً من حيث تجانس المحتوى، حيث كانت القيمة المقبولة(AV) لجميع العينات أقل من 15.

## 2- نتائج اختبار القساوة وزمن التفتت:

يعبر اختبار القساوة عن مقاومة المضغوطات للصدم والتحريك وغيرها من العمليات التي يمكن أن تسبب خسارة أجزاء منها.

**الجدول (4) نتائج اختبار القساوة وزمن التفتت**

| الطبخة | الدواء الأصيل | A1 | A2 | A3 | B1 | B2 | B3 | C1 | C2 | C3 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| القساوة KPa | 30.85 | 11.9 | 14.71 | 10.61 | 17.96 | 15.6 | 16.7 | 9.56 | 8.16 | 7.04 |
| زمن التفتت (min) | 0.47 | 3.85 | 4.92 | 3.49 | 9 | 5.75 | 6.37 | 3.26 | 2.35 | 2.18 |

(4) أن مضغوطات الشركة B هي الأكثر قساوة بين الشركات المحلية، تليها الشركة A، ثم الشركة C. جميع طبخات الشركات الوطنية قد تفتت خلال زمن بين الـ 9 – 2.18 دقيقة، أما في حالة الدواء الأصيل كان زمن التفتت له هو الأقل (0.47) دقيقة، بينما كانت قساوته الأعلى بالمقارنة مع الشركات المحلية، أبدت الشركة B أعلى زمن تفتت وهذا يتوافق مع اختبار القساوة حيث أظهرت الشركة B قساوة أعلى بين الشركات الوطنية، في حين أن زمن التفتت للشركة C ذات القساوة الأقل كان أخفض.

يمكن تفسير الاختلافات في قيم القساوة وزمن التفتت بالعودة إلى السواغات المضافة إلى مضغوطات الدواء الأصيل والشركات المحلية التي صرحت عنها على العبوة (باستثناء الشركة C لم تصرح) نلاحظ وجود كل من: الأفيسيل، كروس كارميللوز الصودي، لاكتوز مونوهيدرات، هيبروميللوز (HPMC)، فوسفات الكالسيوم اللامائية، شمعات المغنيزيوم، شمع الخرنوبا. من المتوقع أن تكون كمية الأفيسيل والكروس كارميللوز (مفتت بآلية الانتباج) في الدواء الأصيل المستخدمة في الصياغة أعلى من باقي الشركات وهذا نلاحظه في قيم القساوة العالية وزمن التفتت الأقل. بالعودة إلى الدراسات المرجعية نلاحظ أن زيادة نسبة الأفيسيل في المضغوطة تزيد من قساوتها وتخفض من زمن تفتتها فالأفيسيل يلعب دور رابط جيد ومفكك في نفس الوقت حيث يملك القدرة على امتصاص الماء والانتباج[23]. بالنسبة للشركة B من المتوقع أنه تم إدخال هيبروميللوز (عامل رابط) على حساب الأفيسيل هذا أدى إلى انخفاض القساوة بالمقارنة مع الدواء الأصيل، زمن تفتت أعلى بسبب كمية الأفيسيل المنخفضة،حيث لاحظنا وجود هيبروميللوز ضمن النواة وفي غلاف التلبيس بمضغوطات الشركة B، بينما تم استخدامه فقط في غلاف التلبيس ضمن الشركة A والدواء الأصيل.كمية الأفيسيل في الشركة (A) من المتوقع أنها كانت أقل منها في الدواء الأصيل ولكنها أعلى من الكمية الموجودة في طبخات الشركة B لهذا السبب لاحظنا قساوة أقل وزمن تفتت أعلى لهذه الشركة (A) بالمقارنة مع الدواء الأصيل، وقساوة أقل وزمن تفتت أقل بالمقارنة مع الشركة B بسبب احتواء مضغوطات الأخيرة على كمية أعلى من عامل رابط آخر غير الأفيسيل هو (هيبروميللوز HPMC) الذي أدى إلى زيادة القساوة وزيادة زمن التفتت بالمقابل.

لاحظنا أن الشركات المدروسة استخدمت نفس نوع السواغات، لذا من المتوقع أيضاً أن الشركة C قد استخدمت السواغات نفسها والتحرر الأبطأ لطبخات الشركة C بالمقارنة مع الدواء الأصيل يمكن تفسيره بوجود السواغات التي تلعب دور عامل مفتت بكمية أقل منها في الدواء الأصيل.

ويمكن أيضاً أن يعود تأخر تحرر المادة الفعالة من طبخات الشركات المحلية بالمقارنة مع الدواء الأصيل، إلى استخدام شمع الخرنوبا بتراكيز أعلى منها في الدواء الأصيل، بالعودة إلى دراسة سابقة تم خلالها دراسة تأثير التراكيز المختلفة من شمع الخرنوبا على تحرر ديكلوفيناك الصوديوم من الشكل الصيدلاني، لاحظوا أن الصيغ الحاوية على تراكيز أعلى من شمع الخرنوبا كان تحرر الدواء منها أبطأ من الصيغ الحاوية على تراكيز أقل[24].

## 3- اختبار المعايرة:

الايتوريكوكسيب مادة غير دستورية لذا تم الاعتماد على المعايير المتبعة في تقييم الميلوكسيكام[11,25] والسيليكوكسيب[26]، يجب أن تكون تراكيز المادة الفعالة ضمن المجال 90-110%.

**الجدول (5): نتائج اختبار المعايرة**

| الطبخة | %C |
|---|---|
| الدواء الأصيل | 103.43±0.357 |
| A1 | 97.34±0.415 |
| A2 | 94.16±1.0186 |
| A3 | 102.11±0.219 |
| B1 | 94.16±1.0733 |
| B2 | 96.81±1.184 |
| B3 | 88.86±1.891 |
| C1 | 100.78±0.189 |
| C2 | 96.81±1.014 |
| C3 | 102.37±0.963 |

نلاحظ من الجدول(5) أن جميع الطبخات المدروسة كانت ضمن المجال المقبول باستثناء الطبخة B3 كانت خارج المجال المقبول ولكنها قاربته.

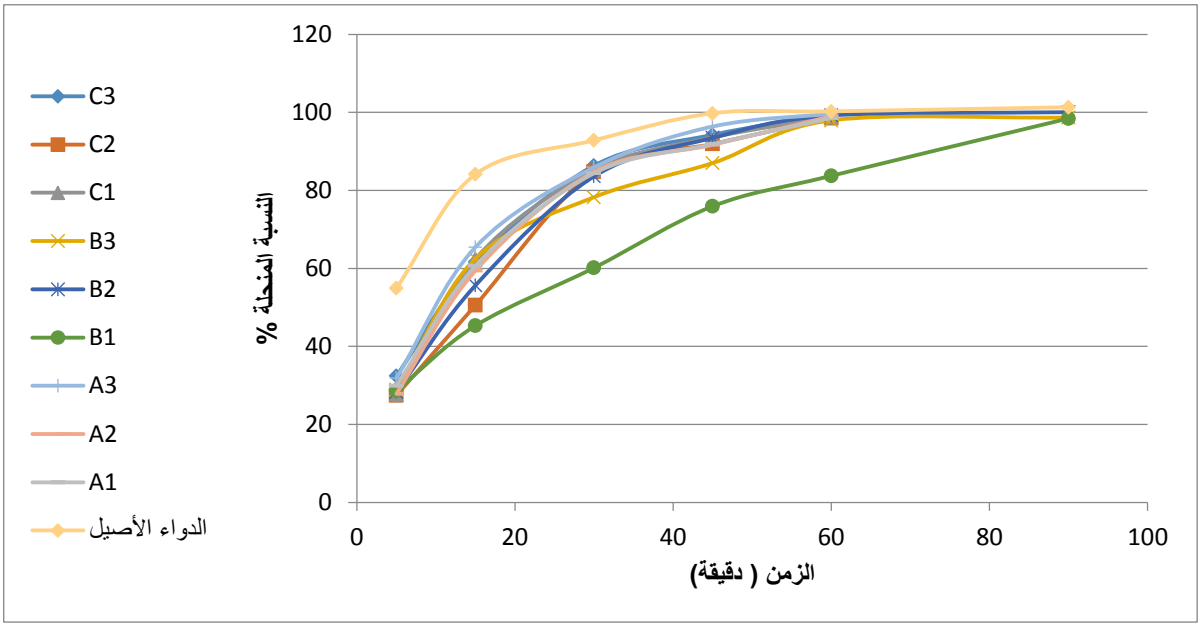
## 4- نتائج اختبار الانحلال:

**الجدول (6) نتائج اختبار الانحلال**

| الطبخة | الانحلال % بعد 30 دقيقة |
|---|---|
| الدواء الأصيل | 92.83±0.2738 |
| A1 | 84.39±0.2397 |
| A2 | 84.75±1.0007 |
| A3 | 85.9±0.5681 |

| | |
|---|---|
| 60.15±1.2616 | B1 |
| 83.6±1.046 | B2 |
| 78.25±0.7884 | B3 |
| 85.19±0.6717 | C1 |
| 84.75±1.2418 | C2 |
| 86.34±0.5644 | C3 |

(6) أن الدواء الأصيل كان أفضل من حيث سرعة التحرر وهذا يقدم فائدة هامة علاجياً من خلال وصول المادة الفعالة إلى موقع التأثير بسرعة أكبر منها في الشركات المحلية.




**الشكل (3): منحنيات الانحلال للطبخات المدروسة**

عند حساب معاملي التشابه similarity factor (*f2*) والاختلاف dissimilarity factor (*f1*) للأدوية المحلية بالمقارنة مع الدواء الأصيل حصلنا على القيم الموضحة في الجدول (7)

**الجدول (7):معاملي التشابه والاختلاف لكل الأدوية الجنيسة بالمقارنة مع الدواء الأصيل**

| الطبخة | $f_1$ | $f_2$ |
|---|---|---|
| A1 | 15.41 | 39.46 |
| A2 | 16.01 | 38.21 |
| A3 | 12.22 | 43.05 |
| B1 | 26.45 | 29.06 |
| B2 | 16.6 | 37.02 |
| B3 | 17.09 | 37.83 |
| C1 | 14.9 | 39.44 |
| C2 | 18.23 | 34.84 |
| C3 | 13.37 | 41.49 |

نلاحظ من الجدول(7) أن جميع القيم كانت خارج المجال المقبول ( $f_2$=50-100 ، $f_1$=0-15) وبالتالي الشركات المحلية لم تكن متكافئة حيوياً مع الدواء الأصيل، باستثناء الطبخة (A3) والطبخة (C3) قاربت المجال المقبول، أي عند إجراء تحسينات على الصيغة والالتزام بممارسات التصنيع الجيد (GMP) يمكن تلافي هذه الاختلافات البسيطة والحصول على أدوية محلية ذات جودة عالية وأسعار منافسة.

**اختبار الاشباع:**الايتوريكوكسيب أساس ضعيف يبقى محافظاً على انحلاله على طول السبيل الهضمي دون ترسب، هذا ما دفعنا لإجراء اختبار الإشباع من أجل التأكد من عدم ترسب الايتوريكوكسيب عند استخدامه بالجرعة العلاجية المنصوح بها 120ملغ /اليوم، ومعرفة الكمية المأخوذة عن طريق الفم التي يترسب عندها ضمن الأمعاء، كان ذلك بالاعتماد على قانون von weimarn في الترسب الذي ينص على: أنه من النادر حدوث ترسب للمادة عندما تكون النسبة بين تركيزها في اللحظة (t) وذوبانيتها(S) أقل من 3، يرمز لهذه النسبة بالرمز (σ) درجة الإشباع، ففي هذه الحالة[9]أي عندما تكون درجة الإشباع أقل من 3يسمي المحلول فوق مشبع نسبياً(relative supersaturation).

وعندما تكونσ>3 إما أن يتشكل محلول فوق مشبع (Supersaturation) أو يتشكل راسب وهذا يتعلق كما ذكرنا سابقاً بكل من pH الوسط و pKa الدواء، يعبر عن قانون von weimarn بالمعادلة التالية:

$$\sigma=C/S$$

حيث:

C تركيز المادة المنحلة في اللحظة t.

S ذوبانية المادة في الوسط.

تم تحضير محلول مكافئ لذوبانية الأيتوريكوكسيب ضمن الأمعاء 0.14mg/ml كما ذكرها Okumu et al[9]، وقياس عكارته باستخدام جهاز العكارة، كانت قيمة العكارة هنا تعادل 1.25NTU (رمز لها بالرمز γ).

في نهاية الاختبار الحجم الذي تم الوصول إليه في الوعاء الثاني هو 620ml والتركيز المتوقع هنا من الايتوريكوكسيب هو 0.19mg/ml وذلك اعتماداً على قانون تمديد الحجوم (I):

$$C1 * V1= C2* V2 \qquad (I)$$

تم حساب عكارة هذا المحلول النهائي فكانت تعادل 2.66NTU (رمز لها بالرمز β).

وبالعودة إلى قانون von weimarn المذكور سابقاً، تم حساب درجة إشباع (σ) المحلول النهائي المتشكل في نهاية الاختبار كانت:

$$\boldsymbol{\sigma = C/ S = 0.19/ 0.14 =1.35 < 3}$$

نلاحظ أنه كانت عكارة المحلول في نهاية الاختبار (β) أعلى من عكارة المحلول الذي يمثل درجة ذوبانية الايتوريكوكسيب ضمن الأمعاء (γ)، وبالتالي هذا يشير إلى أن الايتوريكوكسيب تجاوز درجة الذوبان وشكّل محلول فوق مشبع نسبياً Relative Supersaturation ضمن الأمعاء ولم يترسب باعتبار أن درجة الاشباع (σ= 1.35) أقل من 3.

تمت إعادة الاختبار السابق بإضافة كميات متدرجة من الايتوريكوكسيب العياري إلى الوعاء الأول (المحاكي للسائل المعدي SGF ذو تركيز 1mg/ml) ومتابعة المحاكاة اليدوية للتدفق المعدي المعوي بسحب 2.2ml من هذا المحلول إلى الوعاء الثاني الحاوي على 500ml من وسط (محاكي للسائل المعوي SIF)، وذلك لمعرفة الكمية المضافة من الايتوريكوكسيب إلى الوعاء الأول SGF والتي يترسب عندها ضمن الوعاء الثاني SIF.

لاحظنا أن الايتوريكوكسيب بدأ بالترسب ضمن الوعاء الثاني SIF عند إضافة 265mg ايتوريكوكسيب عياري إلى الوعاء الأول SGF، الحجم النهائي للمحلول المتشكل هنا في الوعاء الثاني هو 620ml، وتركيز الايتوريكوكسيب ضمنه اعتماداً على قانون تمديد الحجوم (I) هو 0.42mg/ ml، وقيمة العكارة المحسوبة لهذا المحلول تعادل 33.8NTU (رمز لها بالرمز α).يمكن التأكد هنا من تشكل الراسب بالرجوع إلى قانون von weimarn السابق، وحساب درجة إشباع (**σ**) هذا المحلول (ذو تركيز 0.42mg/ml):

$$\sigma = C/S = 0.42/0.14 = 3$$

حيث ذكر العالم von weimarn أن الراسب يبدأ بالتشكل ضمن المحلول عندما تكون درجة الإشباع له ≤3 قيم العكارة المسجلة في الحالتين الأولى (γ) والثانية (β) والتي كانت على الترتيب NTU (1.25, 2.66) تعتبر صغيرة جداً وتكاد تكون مهملة بالمقارنة مع قيمة العكارة بالحالة الثالثة (α=33.8NTU) التي احتوت على راسب، تؤكد أن الايتوريكوسيب لم يترسب ضمن الأمعاء عند استخدام أكبر جرعة علاجية منصوح بها 120mg وبقي محافظاً على ذوبانه. وهذا ما يجعل الايتوريكوكسيب مؤهلاً للحصول على الإعفاء الحيوي.

## الاستنتاجات والتوصيات

### الاستنتاجات

بسبب نمط الذوبانية للايتوريكوكسيب على طول السبيل الهضمي وعدم ترسبه تم تغير تصنيفه حسب نظام التصنيف الصيدلاني الحيوي من المجموعة الثانية Class II وإدراجه ضمن المجموعة المتوسطة Class I / II والتي تعتبر مؤهلة للحصول على الإعفاء الحيوي.

بالنهاية بالنسبة لاختبارات مراقبة الجودة حققت المضغوطات المدروسة اختبار تجانس الوزن، المحتوى، لم تحقق إحدى الطبخات اختبار المعايرة. أما بالنسبة لاختبار الانحلالية لوحظ بعد حساب معاملي التشابه $f_2$ والاختلاف $f_1$، أنه لم يكن هناك تكافؤ حيوي بين الشركات المحلية المدروسة والدواء الأصيل باستثناء الطبخة (A3) والطبخة (C3) قاربت المجال المقبول.

### التوصيات

- التأكيد على أهمية إيجاد علاقة *IVIVC*
- ضرورة احترام شركات الأدوية شروط الأدوية الجنيسة والالتزام بممارسات التصنيع الجيد (GMP) والتأكيد على أهمية إنجاز اختبارات التكافؤ الحيوي بالمقارنة مع الدواء الأصيل.
- البحث عن إمكانية تحقيق الأدوية شروط الإعفاء الحيوي بشكل تكتفي الشركات بإجراء اختبارات التكافؤ في الزجاج دون الحاجة لإنجازها في الجسم الحي.

## Reference

1. Arafat M, Ahmed Z, Arafat O. Comparison between generic drugs and brand name drugs from bioequivalence and thermoequivalence prospective. Int J Pharm Pharm Sci. 2017;9:1-4.
2. Choi S-O, Jung S-H, Um S-Y, Jung S-J, Kim J-I, Chung S-Y. Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products for Topical Use. Journal of Pharmaceutical Investigation. 2004;34(4):333-40.
3. Grabowski HG. Patents and new product development in the pharmaceutical and biotechnology industries. Science and Cents: Exploring the Economics of Biotechnology. 2002:95-6.
4. Food, Administration D. Bioavailability and bioequivalence studies submitted in NDAs or INDs—general considerations (draft guidance). Silver Spring (MD): Food and Drug Administration. 2014.
5. Noreddin A. Readings in advanced pharmacokinetics-theory, methods and applications2012.
6. Chow S-C, Liu J-P. Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies: CRC press; 2008.
7. Long CM. Biopharmaceutical considerations and in vitro-in vivo correlations (IVIVCs) for orally administered amorphous formulations: University of Bath; 2014.
8. Chavda H, Patel C, Anand I. Biopharmaceutics classification system. Systematic reviews in pharmacy. 2010;1(1):62.
9. Okumu A, DiMaso M, Löbenberg R. Computer simulations using GastroPlus™ to justify a biowaiver for etoricoxib solid oral drug products. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2009;72(1):91-8.
10. Singh B, Mohapatra A, Bandyopadhyay S, Kapil R. Endeavoring biowaivers using BCS and IVIVC. The Pharma Review. 2010;8(43):87-93.
United States Pharmacopeia, USP34-NF29,2013. 11 .
12. Dokoumetzidis A, Macheras P. A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the biopharmaceutics classification system. International journal of pharmaceutics. 2006;321(1-2):1-11.
13. Alzweiri M, Sallam M, Al-Zyoud W, Aiedeh K. Stability Study of Etoricoxib a Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor by a New Single and Rapid Reversed Phase HPLC Method. Symmetry. 2018;10(7):288.
14. Shahi S, Agrawal G, Rathi P, Shinde N, Somani V, Mahamuni S, et al. Development and validation of UV spectrophotometric method for the determination of etoricoxib in bulk and tablet formulation. Rasayan J Chem. 2008;1(2):390-4.
British Pharmacopoeia, 2012.15.
16. Roy AK, Ahmed MM, Nahid MMH, Tanni KA, Shahriar M. Comparative evaluation of quality control parameters of some etoricoxib generic tablets available in Bangladesh. The Pharma Innovation. 2017;6(5, Part A):29.
17. Shahi S, Agrawal G, Shinde N, Shaikh S, Shaikh S, Padalkar A, et al. Formulation design and optimization of orodispersible tablets of etoricoxib by response surface methodology. Asian Journal of Pharmaceutics (AJP): Free full text articles from Asian J Pharm **3**(2).Pharm. 2014;3(2).
, 2005. 18**.** 19. Vijaya K, Mishra D. Rapidly disintegrating oral tablets of meloxicam. INDIAN DRUGS-BOMBAY-. 2006;43(2):117.
20. Parakh DR, Patil M. Comparison of in-vitro dissolution profiles of marketed dicyclomine hydrochloride tablets. International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences. 2014;5(3):2109-19.
21. Arnold YE, Imanidis G, Kuentz MT. Advancing in-vitro drug precipitation testing: new process monitoring tools and a kinetic nucleation and growth model. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2011;63(3):333-41.
22. Berlin M. Predicting Oral Absorption of Poorly Soluble Weakly Basic Drugs: Cuvillier Verlag; 2015.

23. Chaerunisaa AY, Sriwidodo S, Abdassah M. Microcrystalline cellulose as pharmaceutical excipient. Pharmaceutical Formulation Design-Recent Practices: IntechOpen; 2019.
24. Onyechi J, Okafo S. Evaluation of carnauba wax in sustained release diclofenac sodium tablet formulation. J Chem Pharm Res. 2016;8(3):714-21.
25. MEDINA-LOPEZ JR, OROZCO-JUAREZ JA, HURTADO M. Dissolution performance of meloxicam formulations under hydrodynamics of USP paddle apparatus and flow-through cell method. International Journal of Applied Pharmaceutics. 2019:182-8.
26. Helmy SA. Tablet splitting: is it worthwhile? Analysis of drug content and weight uniformity for half tablets of 16 commonly used medications in the outpatient setting. Journal of managed care & specialty pharmacy. 2015;21(1):76-88.