

## In-Vitro Bioequivalence of Amoxicillin and Clavulanic acid products available in Syrian market using Derivative Spectrophotometry

Dr. Hala Barakat\*  
Dr. Faten Sliman\*\*  
Marah Mohammed\*\*\*

(Received 23 / 9 / 2022. Accepted 21 / 11 / 2022)

### □ ABSTRACT □

Bioequivalence (BE) is an essential requirement for interchanging brand and generic drugs. It could be evaluated In Vivo or In Vitro, and should be carried out for all pharmaceutical products “single drug or combined drugs”. For the latter, BE studies are often carried out by means of chromatographic methods (HPLC), where it is not possible to use spectrophotometry because of drugs that absorb at the same spectral region such as the binary mixture of amoxicillin and clavulanic acid. This study aimed to carry out BE test of Augmentin (Amoxicillin and Clavulanic acid) products manufactured and available in Syrian market by using Derivative spectrophotometry. First order and Zero-Crossing technique were used for simultaneous determination of these drugs. Three local companies A, B and C were tested and compared with the brand using dissolution test and calculating fit factors (dissimilarity factor  $f_1$  and similarity factor  $f_2$ ). Other quality control tests were carried out. All tablets achieved weight uniformity and had good hardness with a disintegration time of less than 30 minutes. Weight variation test (content of amoxicillin) was within the acceptable range for all samples, while content uniformity of clavulanic acid was not achieved. For dissolution test, only one sample was bioequivalent with brand (for amoxicillin), however no sample was bioequivalent (for clavulanic acid).

**Key words:** Derivative Spectrophotometry, Zero-crossing, Generic drugs, Amoxicillin, Clavulanic acid, in vitro bioequivalence, similarity factor, dissimilarity factor.

---

\* Assistant Professor, department of Pharmaceutical chemistry and Quality control, Faculty of Pharmacy, AL-Sham Private University (ASPU), Lattakia, Syria.

\*\* Assistant Professor, department of Pharmaceutical chemistry and Quality control, Faculty of Pharmacy, Tartous University, Tartous, Syria.

\*\*\* Master student at department of Pharmaceutical chemistry and Quality control, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

## دراسة التكافؤ الحيوي في الزجاج لمستحضرات الأموكسيسيللين والكلافولانيك أسيد المتوفرة في السوق السورية باستخدام تقنية الأطياف المشتقة

د. هلا بركات\*

د. فائق سليمان\*\*

مرح نزار محمد\*\*\*

(تاريخ الإيداع 23 / 9 / 2022. قَبْلُ للنشر في 21 / 11 / 2022)

### □ ملخص □

يعد التكافؤ الحيوي شرطاً أساسياً للتبديل بين الدواء الأصيل والأدوية الجنيصة، ويتم تقييمه إما في الجسم الحي أو في الزجاج. يجب أن يتم اختبار التكافؤ الحيوي لجميع المنتجات الدوائية سواء الحاوية على مركب مفرد أو مشاركة عدة مركبات. تتم الدراسة في حالة المشاركات الدوائية باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء، إذ يتعذر استخدام جهاز السيكتروفوتومتر في حالة الأدوية التي تمتص في نفس المنطقة الطيفية كالأموكسيسيللين والكلافولانيك أسيد. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التكافؤ الحيوي في الزجاج للمستحضرات الجنيصة للأوغمنتين (الأموكسيسيللين والكلافولانيك أسيد) المتوفرة في السوق السورية باستخدام تقنية الأطياف المشتقة Derivative Spectrophotometry حيث استخدم المشتق الأول وتقنية القياس Zero-Crossing المثبت صحتها ودقتها. تم إجراء اختبارات مراقبة الجودة الروتينية واختبار الانحلال لثلاث شركات محلية A، B، C ومقارنتها مع الدواء الأصيل، فُورنت نماذج الانحلال من حيث معاملات التشابه والاختلاف. حققت كل المضغوطات اختبار تجانس الوزن، وتمتعت بقساوة مناسبة مع زمن تقنت أقل من 30 دقيقة لجميع العينات. تحقق أيضاً اختبار تجانس المحتوى بالنسبة للأموكسيسيللين، في حين لم يتحقق بالنسبة للكلافولانيك أسيد. أما بالنسبة لاختبار الانحلال، فقد كانت عينة واحدة فقط متكافئة حيويًا مع الدواء الأصيل من حيث الأموكسيسيللين. في حين لم تكن أي عينة متكافئة حيويًا مع الدواء الأصيل من حيث المحتوى من الكلافولانيك أسيد.

**الكلمات المفتاحية:** Derivative Spectrophotometry، Zero-Crossing، الأدوية الجنيصة، أوغمنتين، أموكسيسيللين، كلافولانيك أسيد، التكافؤ الحيوي في الزجاج، معامل التشابه ومعامل الاختلاف.

\* مدرسة. قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية. كلية الصيدلة. جامعة الشام الخاصة. اللاذقية- سورية.

\*\* مدرسة. قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية. كلية الصيدلة. جامعة طرطوس- طرطوس- سورية.

\*\*\* طالبة ماجستير- قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية. كلية الصيدلة. جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

## مقدمة:

تعرف الأدوية الجينية على أنها نسخة عن الدواء الأصلي تحوي كميات مماثلة من نفس المادة الدوائية الفعالة الموجودة فيه، ولها الشكل الصيدلاني نفسه وطريقة الإعطاء نفسها<sup>[1]</sup>، وافقت منظمة الصحة العالمية على استخدام الأدوية الجينية ذات الكلفة المقبولة بدلاً عن الدواء الأصلي ذي السعر المرتفع لتكون قابلة للتداول وخصوصاً بالمناطق النامية<sup>[2]</sup>. تؤكد الـ FDA على ضرورة امتلاك الأدوية الجينية فعالية وأمان الدواء الأصلي<sup>[3]</sup>.

تعد دراسات التكافؤ الحيوي أفضل وسيلة للحكم على جودة الأدوية الجينية، يمكن تقييم التكافؤ الحيوي بطريقتين إما في الجسم الحي In Vivo أو في الزجاج In Vitro<sup>[4]</sup>، تُعد اختبارات التكافؤ الحيوي في الزجاج (فحص الانحلال) خطوة مهمة جداً للتنبؤ بسلوك وأداء الدواء في الجسم الحي، وطريقة سريعة وبسيطة، وأقل تعقيداً من الدراسات في الجسم الحي مع كلفة أقل<sup>[1]</sup>. يمكن الاستعاضة عن اختبارات التكافؤ الحيوي في الجسم الحي باختبار الانحلال في حال وجود علاقة رياضية مثبتة بينهما IVIVC، تكون هذه العلاقة محققة فقط لبعض الأدوية مثل أدوية الصف الأول Class I أو أدوية الصف الثالث Class III بحسب نظام التصنيف الصيدلاني الحيوي BCS<sup>[6]</sup>،<sup>[7]</sup>.

يجب تقييم التكافؤ الحيوي لجميع المستحضرات الدوائية الصلبة سواء كانت حاوية على دواء مفرد أو مزيج لعدة أدوية<sup>[2]</sup>،<sup>[5]</sup>،<sup>[8]</sup>. تأتي أهمية دراسة التكافؤ الحيوي من المشاكل التي تسببها الأدوية الجينية المنخفضة الجودة كفشل العلاج أو سمية<sup>[9]</sup>. تنتشر الأدوية الجينية أيضاً في السوق السورية وللأسف تعاني من مشاكل بالتكافؤ الحيوي، إذ أظهرت إحدى الدراسات عدم وجود تكافؤ حيوي بين منتجات الايتوريكوكسيب المصنعة بالسوق السورية والدواء الأصلي<sup>[10]</sup>. لذلك من الضروري إجراء هذه الدراسات على كل الأدوية الجينية المصنعة محلياً، وبالأخص الصادات الحيوية التي قد تسبب عند استخدام جرعة غير كافية فشلاً بالعلاج وحتى ظهور مقاومة للصاد المستخدم، أو سمية في حال زيادة الجرعة<sup>[11]</sup>.

يعد الأوغمنتين من أهم الصادات الحيوية المستخدمة على نطاق واسع محلياً وعالمياً نظراً لأهميته العلاجية كصاد حيوي واسع الطيف، يتكون من المزيج الدوائي الأموكسيسيللين والكلافولانتيك أسيد<sup>[12]</sup>. ينتمي الأموكسيسيللين حسب BCS إلى الصف الأول بالجرعة 875 ملغ<sup>[13]</sup>، في حين ينتمي الكلافولانتيك أسيد إلى أدوية الصف الثالث<sup>[14]</sup>. استُخدمت الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء على نطاق واسع في تحليل المشاركات الدوائية سواء في تحديد المحتوى أو فحوص الانحلال، رغم أنها مكلفة وتعتمد على استخدام محلات مضرّة للبيئة، إلا أنها كانت الخيار الأفضل وخصوصاً عندما يتعذر استخدام مقياس الطيف الضوئي في تحليل عدة مكونات تمتص في نفس المجال الطيفي. تم التغلب على مشاكل طيف الامتصاص العادي مع تطوير تقنية الأطياف المشتقة Derivative Spectrophotometry والتي تتمتع بخصائص الكيمياء التحليلية الخضراء، وتعتمد على تسجيل طيف الامتصاص التقليدي وإجراء عدة حسابات رياضية تنتهي بالاشتقاق<sup>[15]</sup>. وُجد لها استخدام في كل المجالات العملية مثل المجال البيئي، الغذائي، الحيوي والصيدلاني<sup>[16-19]</sup>. تستخدم تقنية الأطياف المشتقة في المجال الصيدلاني سواء بدراسات الثباتية وتحديد المتحللة الهدف بوجود نواتج التخراب أو بالتحديد المتزامن لعدة أدوية مما يسمح باستخدامها في اختبارات الجودة (معايرة وفحوص الانحلال)<sup>[20]</sup>،<sup>[21]</sup>. من الممكن استخدام تقنية الأطياف المشتقة بشكل دقيق ومضبوط لتحليل المزائج الدوائية ذات أطيف الامتصاص المتداخلة كالمزيج الثنائي (الأموكسيسيللين والكلافولانتيك أسيد).

## أهمية البحث وأهدافه:

### أهمية البحث:

ضرورة إجراء دراسات التكافؤ الحيوي في الزجاج للأدوية عموماً، وللصادات الحيوية خصوصاً. يعدّ الأوغمنتين من أشهر الصادات المستخدمة عالمياً ومحلياً، ويوجد عدد كبير من الأدوية المسوقة لهذه المشاركة الدوائية في السوق المحلية السورية، وبالتالي من الضروري إجراء اختبارات التكافؤ الحيوي في الزجاج بين هذه الأدوية الجينية والدواء الأصيل للإجابة على التساؤلات حول فعالية وأمان هذه الأدوية وعن سبب ظهور تأثيرات علاجية مختلفة فيما بينها وبين الدواء الأصيل، وبالتالي عن إمكانية استخدامها بدلاً منه. تزداد أهمية هذا البحث أيضاً من خلال استخدام تقنية تحليلية طيفية (صديقة للبيئة، سريعة، اقتصادية، لا تحتاج إلى معالجة مخربة ومعقدة للعينات، تتمتع بدقة ومضبوطية بالتحليل، تكون بديلة عن التقنيات المعقدة المستخدمة في مخابر مراقبة الجودة) في التحديد المتزامن لهذه المشاركة الدوائية التي تملك أطيايف امتصاص متداخلة.

### هدف البحث:

تقييم التكافؤ الحيوي في الزجاج لبعض مضغوطات الأوغمنتين المسوقة في سورية باستخدام اختبار الانحلال، وذلك لعينات عائدة لطبختين من ثلاث شركات محلية ومقارنتها مع الدواء الأصيل بالإضافة لإجراء اختبارات مراقبة الجودة الأخرى. كما تهدف الدراسة إلى استخدام تقنية الأطيايف المشتقة الصديقة للبيئة في فحوص مراقبة جودة المضغوطات الحاوية على الأموكسيسيلين والكلافولانيك أسيد (فحص الانحلال وتجانس الوحدات الجرعية).

## طرائق البحث ومواده:

### 1- المواد والأجهزة المستخدمة:

#### المواد المستخدمة:

أموكسيسيلين تري هيدرات (Amox) من شركة معتوق فارما، كلافولانات البوتاسيوم Clav / سيللوز دقيق التبلور MCC (1:1) من شركة معتوق فارما، ماء حديث التقطير.

#### الأجهزة المستخدمة:

ميزان الكتروني حساسيته تساوي 0.0001 غ (Sartorius، ألمانيا)، أجهزة لقياس القساوة وزمن التفتت والانحلال من نمط المجداف للمضغوطات (Erweka، ألمانيا)، مقياس الطيف الضوئي (Shimadzu، اليابان)، جهاز الأمواج فوق الصوتية.

#### العينات:

تم الحصول على العينات من الصيدليات المحلية والعائدة لثلاث شركات مختلفة ومن طبختين مختلفتين، وتم الحصول على عينات الدواء الأصيل من شركة Glaxosmithklin البريطانية، كانت العينات عبارة عن مضغوطات ملبسة عيار 1000 ملغ. يلخص (الجدول (1)) العينات المدروسة والسواغات المصرح عنها من قبل الشركات.

الجدول (1): العينات التجارية التي أجري عليها البحث والسواغات الداخلة في صياغتها

| السواغات  | رقم الطبخة | الشركة المصنعة                  |          |
|---|------------|---------------------------------|----------|
| أكسيد السيليكون الغرويدي، حمض الشمع، كروس بوفيدون، شمعات المغنزيوم، بروسولف SMCC (MCC + ثاني أكسيد السيليكون الغرويدي)، HPMC، هيدروكسي بروبيل سيللوز، بروبيلين الغليكول، ثاني أكسيد التيتان.                          | 4636       | A1                              | الشركة A |
|   | 5716       | A2                              |          |
| ثاني أكسيد السيليكون الغرويدي، غليكولات النشا الصودية، ستيترات المغنزيوم، ميكروكريستالين سيللوز (MCC) الأيسيل، ثاني أكسيد التيتان، هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز (HPMC)، بولي إيتيلين غليكول، ديميتيكون (زيت سيليكون). | 02089      | B1                              | الشركة B |
|   | 03206      | B2                              |          |
|   | 016        | C1                              | الشركة C |
|   | 018        | C2                              |          |
|   | 6 U        | الدواء الأصيل<br>Glaxosmithklin |          |

## 2- تحضير المحاليل:

### • تحضير السلاسل العيارية

حضرت سلسلة عيارية من Amox بتركيز (5-10-20-30-40-45) مكغ/مل وسلسلة عيارية أخرى ل Clav بتركيز (1-3-5-7-10) مكغ/مل انطلاقاً من محاليل أم منفصلة (تركيز 40 ملغ/100 مل) باستخدام ماء حديث التقطير كمحل وبمساعدة جهاز الأمواج فوق الصوتية، حيث تم تحضير كل تركيز ثلاث مرات.

### • تحضير العينات التجارية

حُلت المضغوطة التجارية عيار 1000 ملغ ببالون معايرة 1000 مل باستخدام الماء المقطر كمحل، ومُددت بنسبة 5 مل/100 مل. حضرت العينات التجارية من أجل اختبار تجانس الوحدات الجرعية.

## 3- تقنية الأطياف المشتقة:

تم استخدام تقنية الأطياف المشتقة في هذه الدراسة من أجل التحديد المتزامن للأموكسيسيلين والكلافولانيك أسيد. في البداية تم العمل على محاليل السلاسل العيارية من أجل دراسة معاملات الاشتقاق ( $d_r$  Scaling Factor) الأمثل لكل رتبة اشتقاق مدروسة مع استخدام تقنية القياس (Zero-Crossing) في التحديد المتزامن للدوائين. سُجلت أطياف الامتصاص لمحاليل السلاسل العيارية، ليتم بعد ذلك الاشتقاق للرتبة الأولى والثانية والثالثة باستخدام البرنامج الخاص بجهاز السيكتروفوتومتر المستخدم (UV-Probe)، واستنتاج المعاملات المناسبة لكل رتبة اشتقاق. حُددت نقاط العبور بالصفير للأطياف المشتقة للسلاسل العيارية ل Amox و Clav بشكل منفصل في كل رتبة اشتقاق. لتحديد تركيز Amox، تم حساب المتوسط الحسابي لقيمة المدى (amplitude) لكل تركيز من سلسلة Amox وتمثيل السلسلة العيارية بخط بياني (المدى والتركيز) والحصول على المعادلة الخطية وذلك عند أطوال الأمواج التي يعبر بها الـ Clav الصفير. وبشكل مشابه من أجل تحديد تركيز Clav، تم اتباع نفس الإجراء عند نقاط العبور بالصفير ل Amox.

**4- الاختبارات المجراة على المضغوطات:****1-4- اختبار تجانس الوزن Uniformity of Weight:**

أُتبعَت الخطوات التالية من أجل كل عينة دوائية مدروسة (دواء أصيل وأدوية جنيسة) ولكل طبخة من هذه العينات: اختيار 20 مضغوطة بشكل عشوائي، ووزنها بشكل إفرادي باستخدام ميزان حساس، وتمّ حساب المتوسط الحسابي لأوزان الـ 20 مضغوطة ليحسب بعد ذلك انحراف وزن كل مضغوطة عن الوزن الوسطي<sup>[22]</sup>.

**2-4- اختبار تجانس الوحدات الجرعية:**

تم استخدام تقنية Zero-Crossing في هذا الاختبار لتحديد كلا الدواعين. تم إجراء اختبار Weight Variation لدراسة تجانس الوحدات الجرعية بالنسبة للأموكسيسيللين، حيث أنّ مضغوطات العينات المدروسة هي مضغوطات ملبسة وتحوي 875 ملغ من الأموكسيسيللين (أي تحوي أكثر من 25 ملغ من المادة الفعالة والتي تشكل أكثر من 25% من وزن المضغوطة) مما يسمح حسب دستوري الأدوية الأمريكي والأوروبي بإجراء هذا الاختبار. في حين تم استخدام اختبار Content Uniformity لتحديد تجانس محتوى المضغوطات من الكلافولانيك أسيد إذ لم يتحقق الشرط المذكور بالاختبار السابق (محتواه ضمن المضغوطات 125 ملغ ولكن أقل من 25% من وزن المضغوطة)<sup>[22, 23]</sup>.

**➤ اختبار Weight Variation للأموكسيسيللين:**

تم تطبيق الاختبار وفق دستور الأدوية الأمريكي على 10 مضغوطات تم اختيارها بشكل عشوائي، وحساب محتواها من الأموكسيسيللين بالاستفادة من نقاط العبور الصفر للكلافولانيك أسيد. حيث حُسب المتوسط الحسابي للنسب المئوية العشرة والانحراف المعياري وقيمة القبول (Acceptance Value (AV).

**➤ اختبار Content Uniformity للكلافولانيك أسيد:**

تم العمل على 10 مضغوطات مختارة عشوائياً، حيث حُلّت كل مضغوطة بشكل إفرادي، وتم حساب محتواها من الكلافولانيك أسيد بالاستفادة من نقاط العبور الصفر للأموكسيسيللين. تم حساب المتوسط الحسابي للنسب المئوية العشرة والانحراف المعياري وحساب قيمة القبول AV.

**3-4- اختبار القساوة Hardness Test:**

أجري هذا الاختبار على 10 مضغوطات لكل عينة مدروسة وتم اختبار قساوتها بشكل إفرادي باستخدام جهاز القساوة.

**4-4- اختبار زمن التففت Disintegration Time:**

أجري هذا الاختبار على 6 مضغوطات من كل عينة دوائية مدروسة باستخدام جهاز التففت (السلة الهزازة)، وتم استخدام وسط من الماء المقطر وبدرجة حرارة  $37 \pm 0.5$ ، ثم حسب زمن التففت على أنه الزمن اللازم لتفتت كامل المضغوطة دون أن يبقى أي جزء منها، وتم التعبير عن زمن التففت لكل عينة بالمتوسط الحسابي لزمن تفتت 6 مضغوطات  $\pm$  الانحراف المعياري.

**5-4- اختبار الانحلال Dissolution Test:**

أجري هذا الاختبار وفق دستور الأدوية الأمريكي<sup>[23]</sup> 2018، باستخدام جهاز الانحلال (نمط المجداف، سرعة الدوران 75 rpm). تمت الدراسة على 6 مضغوطات من كل عينة دوائية مدروسة، إذ وضعت كل مضغوطة ضمن حوالة تحوي 900 مل ماء مقطر حرارته  $37 \pm 0.5$  (وسط الانحلال)، ليتم بعد ذلك سحب عينة حجمها 5 مل من كل حوالة انحلال بفواصل زمنية (5، 10، 15، 20، 30، 45) دقيقة من بدء الاختبار، مع التعويض

ب 5 مل من وسط الانحلال للمحافظة على حجم الوسط ثابت. رُشحت العينات المسحوبة باستخدام مراشح ميكرونية 0.45 ميكرون، سُجلت أطياف الامتصاص باستخدام مقياس الطيف الضوئي وأُجري بعدها اشتقاق للأطياف الناتجة. حُسبت نسبة الدواء المنحلة في هذا الاختبار لكل من الأموكسيسيلين والكلافولانتيك أسيد باستخدام تقنية (Zero-Crossing). تم رسم منحنيات الانحلال لكل من الدواء الأصيل ولكل طبخة من الأدوية الجنيصة، وحساب معاملات التشابه  $f_2$  والاختلاف  $f_1$  (الشكل (1)) لكل عينة مدروسة بالمقارنة مع الدواء الأصيل. نقول عن منحنيين أنهما متشابهين إذا كانت قيم  $f_2$  بين 50 و 100، وقيم  $f_1$  بين 0 و 15، ونقول أنهما متشابهين تماماً عندما يكون  $f_2 = 100$ ، وقيمة  $f_1 = 0$  [2].

$$f_1 = 100 \left( \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right) \quad f_2 = 50 \log \left\{ \left[ \left( 1 + \left( \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right) \right)^{-0.5} \times 100 \right] \right\}$$

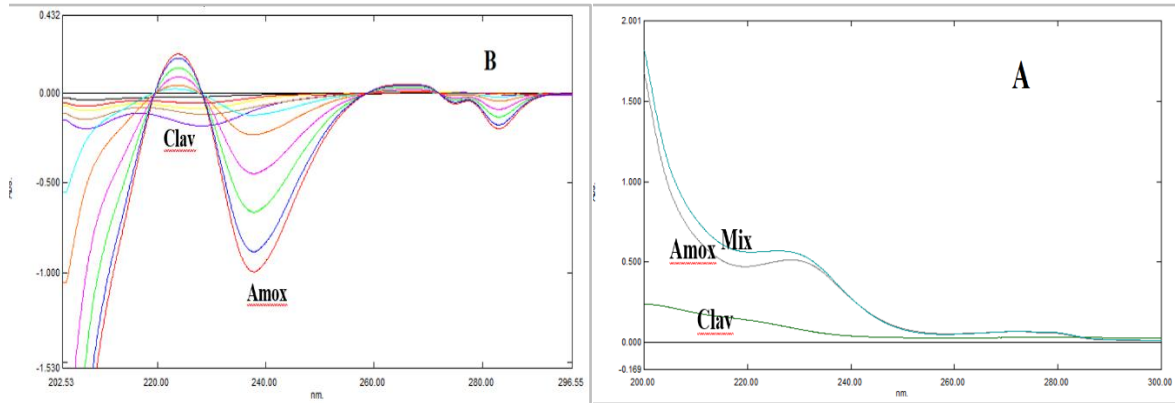
الشكل (1): قيم معاملات التشابه  $f_2$  والاختلاف  $f_1$

n عدد النقاط الزمنية،  $(R_t, T_t)$  النسبة المئوية التراكمية للدواء المنحل المرجعي R والمختبر T بالزمن t

## النتائج والمناقشة:

### 1- تقنية الأطياف المشتقة:

يتعذر استخدام طيف الامتصاص التقليدي في التحديد المتزامن للدواعين، إذ يمكن أطياف امتصاص متداخلة (الشكل (A-2))، في حين يزول هذا التداخل عند استخدام المشتق الأول (الشكل (B-2)).



الشكل (2): A أطياف الامتصاص (الرتبة صفر)، B أطياف المشتق الأول (الرتبة الأولى) لـ Clav و Amox

في جزء سابق من هذه الدراسة (قيد النشر)، تم اختيار المشتق ذي الرتبة الأولى ( $d_\lambda = 4$ , Scaling Factor = 15) مع تقنية القياس Zero-Crossing (تم استخدام طول الموجة 278.5 nm لتحديد الأموكسيسيلين إذ يعبر الـ Clav الصفر عند طول الموجة المذكور، في حين يُستخدم طول الموجة 228.3 nm لتحديد الكلافولانتيك أسيد حيث يعبر الـ Amox الصفر). ذلك بعد أن قُورنت إحصائياً مع الطريقة المرجعية HPLC من حيث الدقة والمضبوطية،

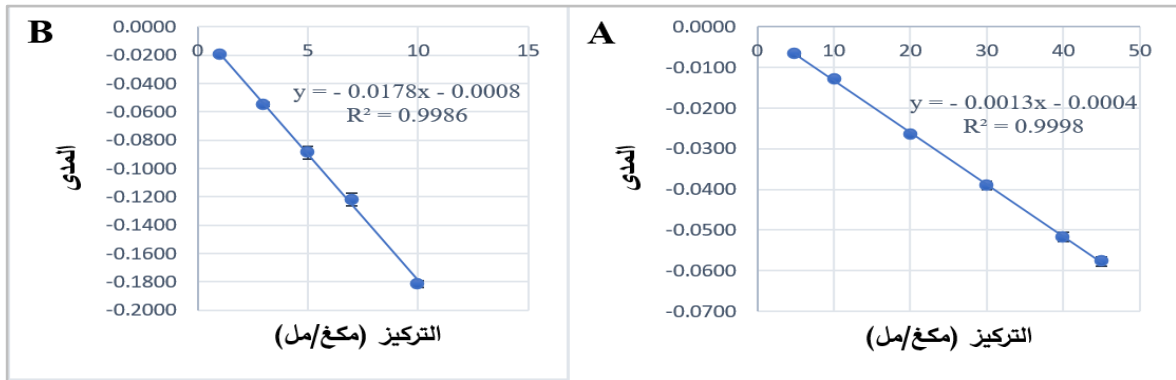
حيث لم تبيد فرقا إحصائياً هاماً مما يسمح باستخدامها في اختبارات الجودة الروتينية بدلاً من الطريقة المرجعية (اختبار تجانس محتوى واختبار الانحلال) وتم الاعتماد عليها في هذا البحث.

حضرت السلاسل العيارية كما ذكر سابقاً، وتم الحصول على خط مستقيم معادلته:

• بالنسبة للأموكسيسيلين عند طول الموجة 278.5 نم ( $y = -0.0013x - 0.0004, R^2 = 0.9998$ ).

• بالنسبة للكلافولانتيك أسيد عند طول الموجة 228.3 نم ( $y = -0.0178x - 0.0008, R^2 = 0.9986$ ).

يبين الشكل (3) الخطوط البيانية للسلاسل العيارية لكل من الأموكسيسيلين والكلافولانتيك أسيد عند أطوال الأمواج المستخدمة، حيث كانت السلاسل خطية ضمن مجال القيم المدروسة لكل مكون، وقيم معامل الارتباط قريبة من 1 في الحالتين.



الشكل (3): الخط البياني لسلسلة عيارية للأموكسيسيلين A، والكلافولانتيك أسيد B

## 2- اختبار تجانس الوزن:

يتراوح الوزن الوسطي للمضغوطات بين (1.46 و 1.7) غ أي أكبر من 250 ملغ، وبالتالي فإن الانحراف المسموح به دستورياً أقل من 5%. يوضح الجدول 2 نتائج اختبار تجانس الوزن لمضغوطات كل العينات المدروسة.

الجدول (2): اختبار تجانس الوزن للعينات المدروسة

| رقم الطبخة    | الوزن الوسطي لعشرين مضغوة (غ) | أكبر قيمة للانحراف عن الوزن الوسطي % | أصغر قيمة للانحراف عن الوزن الوسطي % | عدد المضغوطات خارج المجال $\pm 5\%$ |
|---------------|-------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| الدواء الأصيل | 1.4639                        | 1.7146                               | -2.9305                              | 0                                   |
| A1            | 1.5502                        | 7.7280                               | -3.5608                              | 1                                   |
| A2            | 1.5919                        | 2.8331                               | -3.1346                              | 0                                   |
| B1            | 1.5033                        | 1.8426                               | -2.0156                              | 0                                   |
| B2            | 1.5035                        | 2.4277                               | -2.4942                              | 0                                   |
| C1            | 1.7523                        | 5.2902                               | -3.6695                              | 1                                   |
| C2            | 1.712                         | 2.7183                               | -2.6541                              | 0                                   |

بالمقارنة مع ما ينص عليه الدستور<sup>[22]</sup>، نستنتج أنّ مضغوطات جميع الشركات مقبولة دستورياً من حيث تجانس الوزن. حيث كانت قيم الانحراف المعياري عن المتوسط الحسابي ضمن المجال  $\pm 5\%$  للعينات (الدواء الأصيل، A2، B1، B2، C2)، وخرجت مضغوة واحدة فقط للعينات (A1، C1) عن المجال  $\pm 5\%$  ولكنها لم تخرج عن ضعف المجال  $\pm 10\%$ .



### 3- اختبار تجانس الوحدات الجرعية:

تم حساب قيمة الـ AV لكل عينة مدروسة ولكل من الأموكسيسيللين والكلافولانيك أسيد (الجدول (3)).  
الجدول (3): نتائج اختبار تجانس الوحدات الجرعية للأموكسيسيللين والكلافولانيك أسيد

| الطبخة        | الأموكسيسيللين |       |         | الكلافولانيك أسيد |       |         |
|---------------|----------------|-------|---------|-------------------|-------|---------|
|               | SD             | AV    | النتيجة | SD                | AV    | النتيجة |
| الدواء الأصلي | 0.91           | 3.39  | مقبولة  | 1.31              | 42.42 | مرفوضة  |
| A1            | 1.43           | 8.92  | مقبولة  | 1.92              | 27.95 | مرفوضة  |
| A2            | 1.26           | 4.64  | مقبولة  | 2                 | 56.26 | مرفوضة  |
| B1            | 1.003          | 5.02  | مقبولة  | 1.63              | 58.19 | مرفوضة  |
| B2            | 1.36           | 6.81  | مقبولة  | 2.38              | 70.30 | مرفوضة  |
| C1            | 3.19           | 11.77 | مقبولة  | 4.6               | 61.56 | مرفوضة  |
| C2            | 1.29           | 7.19  | مقبولة  | 1.82              | 52.07 | مرفوضة  |

نلاحظ من الجدول أنّ كل العينات المدروسة مقبولة دستورياً من حيث تجانس المحتوى بالنسبة للأموكسيسيللين (قيم الـ AV أقل من 15)، في حين كانت قيم الـ AV بالنسبة للكلافولانيك أسيد في كل العينات أكبر من 15، وكان من المفروض حسب الدستور إعادة الاختبار على 20 مضغوطة جديدة ولكن لم يتم إكمال العمل لعدم توفر مضغوطات عائدة لنفس الطبخة. يمكن القول بالاستناد إلى قيم الانحراف المعياري المنخفضة SD أن مضغوطات كل طبخة متجانسة فيما بينها من حيث محتواها من الكلافولانيك أسيد وغير متوافقة مع العيار المعنون على العبوة. تعود القيم العالية لـ AV إلى المحتوى العالي من الكلافولانيك أسيد الذي وجد بكل العينات عند تحليلها بتقنية الأطياف المشتقة وبالطريقة المرجعية HPLC. قد يعزى هذا الارتفاع بالمحتوى من الكلافولانيك أسيد إلى السياسة التي تتبعها بعض الشركات بوضع كمية أعلى من المعنون على العبوة خوفاً من الرطوبة وعوامل الجو التي تؤثر بشكل ملحوظ على ثباتية المركب<sup>[24]</sup>. لا تعد هذه الزيادة مشكلة لأن دور الكلافولانيك أسيد كمثبط جرثومي ضعيف وتكمن فعاليته الأساسية في الحفاظ على الأموكسيسيللين من التحرب بأنزيمات بيتا لاكتاماز<sup>[12]</sup>.

### 4- اختبار القساوة:

أبدت معظم المضغوطات المختبرة قساوة جيدة ولم تنكسر باستخدام جهاز القساوة، وسجلت المضغوطات التي انكسرت قيمة عالية للقساوة تتراوح بين (24.4 و 30.6) كيلو باسكال. يمكن تفسير اختلاف القساوة بين الشركات إلى عدة عوامل أهمها (تأثير العوامل الرابطة، العوامل المزلقة، طبقة التلييس، القوة المطبقة أثناء الضغط). كانت الشركة A الأكثر قساوة بين الشركات حيث لم تنكسر أي مضغوطة، قد يفسر ذلك بأن كمية الـ MCC (عامل رابط binder جاف) قد تكون عالية في مضغوطات الشركة A بالمقارنة مع باقي الصيغ<sup>[25]</sup>،<sup>[26]</sup> أو قد تكون قوة الضغط المطبقة أثناء الصياغة أعلى في الشركة A<sup>[27]</sup>. بالمقابل كانت العينة C1 أقل قساوة بين العينات. تعد القساوة العالية أمراً جيداً إذ تساعد على تحمل عمليات النقل والشحن، شرط ألا تؤثر على زمن التفتت<sup>[28]</sup>.

### 5- اختبار زمن التفتت:

نتلخص نتائج اختبار زمن التفتت بالجدول (4).

الجدول (4): نتائج اختبار زمن التفتت

| رقم الطبخة    | زمن التفتت الوسطي (دقيقة) | رقم الطبخة | زمن التفتت الوسطي (دقيقة) |
|---------------|---------------------------|------------|---------------------------|
| الدواء الأصيل | 1.01±13.29                | B2         | 2.04±15.66                |
| A1            | 2.36±7.65                 | C1         | 3.74±21.48                |
| A2            | 0.53±5.90                 | C2         | 1.35±12.28                |
| B1            | 1.03±15.59                |            |                           |

نلاحظ من الجدول أنّ كل المضغوطات حققت متطلبات دستوري الأدوية الأمريكي والأوروبي بالنسبة لزمن التفتت إذ كان بجميع العينات أقل من 30 دقيقة<sup>[22]</sup>،<sup>[23]</sup>. أبدت الشركة A أقل زمن تفتت رغم قساوتها العالية وهذا يتوافق مع متطلبات المضغوطات من حيث القساوة وزمن التفتت، يمكن تفسير زمن التفتت القليل لمضغوطات الشركة A إلى الاختلاف بالعوامل المفككة الفائقة والمزقة بين الشركة A وباقي الشركات كما هو موضح بالجدول (5).

الجدول (5): العوامل المفككة الفائقة والمزقة الداخلة بصياغة العينات المدروسة

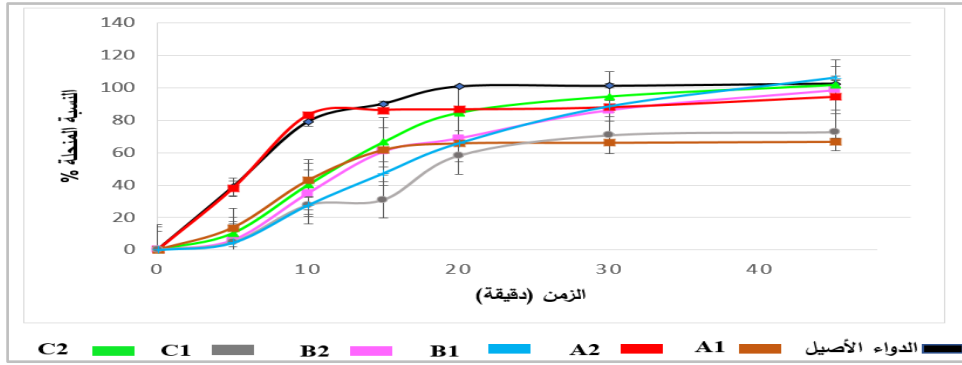
| العوامل المفككة | الشركة A                      | الدواء الأصيل والشركتين B و C           |
|-----------------|-------------------------------|---|
| العوامل المفككة | MCC (الآفيسيل) + كروس بوفيدون | MCC (الآفيسيل) + غليكولات النشا الصودية |
| العوامل المزقة  | شمعات المغنزيوم + حمض الشمع   | شمعات المغنزيوم                         |

نلاحظ أنّ المميز بصياغة الشركة A وجود كروس بوفيدون كمفكك فائق بثلاث آليات<sup>[29]</sup> (الانتباج، الخاصية الشعرية، استرداد الشكل Shape Recovery) بدلاً من غليكولات النشا الصودية (مفكك فائق بآلية الانتباج<sup>[29]</sup>). بالعودة إلى دراسة مرجعية تم خلالها مقارنة تأثير العوامل المفككة الفائقة على زمن التفتت، تبين أن كروس بوفيدون يملك أقوى قوة للتفكك مفسراً ذلك إلى آلية الاسترداد للشكل الأصلي<sup>[29]</sup>،<sup>[30]</sup>. وبدراسة أخرى تم خلالها دراسة تأثير العوامل المفككة الفائقة على تفتت مضغوطات Stevia، حيث أظهرت الصيغ الحاوية على غليكولات النشا الصودية زمن التفتت أعلى من الصيغ الحاوية على كروس بوفيدون كمفكك<sup>[28]</sup>. هذا يفسر التفتت السريع لمضغوطات الشركة A رغم وجود عوامل مزقة كاره للماء بهذه الصيغة قد تؤخر التفتت والتحرر (حمض الشمع وشمعات المغنزيوم).

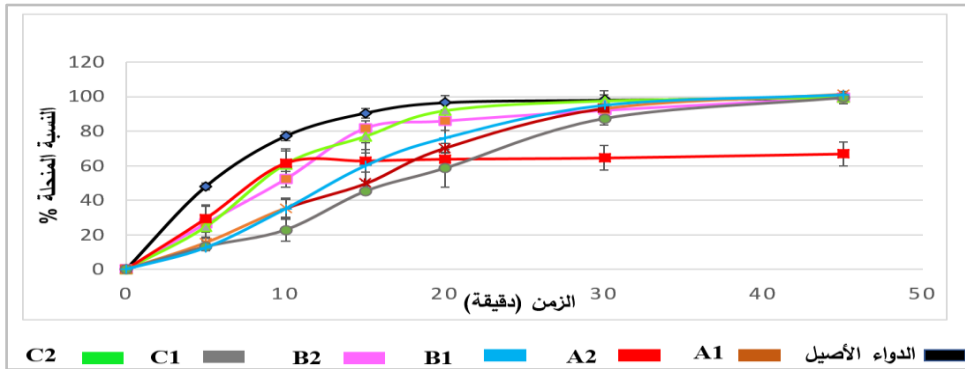
أظهرت العينة C1 قساوة أقل وزمناً للتفتت أعلى بالمقارنة مع باقي العينات ومع العينة C2. يمكن تفسير الاختلاف بزمن التفتت والقساوة بين الطبختين المدروستين من الشركة C باحتواء مضغوطات الطبخة C1 على كمية أقل من الآفيسيل أو من الهيبرومييلوز HPMC (عامل رابط ومولد للفلم)<sup>[25]</sup>،<sup>[26]</sup>،<sup>[31]</sup>، أو احتواءها على كمية أعلى من شمعات المغنزيوم<sup>[32]</sup>، قد تفسر القساوة المنخفضة في هذه الطبخة أيضاً بأن القوة المطبقة للضغط أقل<sup>[27]</sup>. من المتوقع أن الشركة حسنت الصياغة ولوّحظ هذا بالعينة C2.

## 6- اختبار الانحلال:

تم رسم منحنيات الانحلال لكل دواء (نسبة الدواء المنحلة بدلالة الزمن) كما هو موضح بالشكل (4) بالنسبة للأموكسيسيلين، والشكل (5) بالنسبة للكلافولانيك أسيد.



الشكل (4): منحنيات الانحلال من الأموكسيسيلين للطبقات المدروسة



الشكل (5) منحنيات الانحلال من الكلافولانيك أسيد للطبقات المدروسة

تجدر الإشارة إلى أن عملية حساب النسب المئوية يجب أن تتم وفق المتطلبات الدستورية حسب الكمية المعنونة. لكن بحالة الكلافولانيك أسيد تمت الحسابات على أساس المحتوى الفعلي الموجود أصلاً في كل طبخة وليس حسب الكمية المعنونة على العبوة (الفعلي أعلى من المعنون حسب اختبار تجانس الوحدات الجرعية)، ذلك لسهولة المقارنة بين العينات من حيث النسب المئوية. مع التنويه بأن الحساب بهذه الطريقة لم يؤثر بالحكم على نتائج التكافؤ الحيوي للكلافولانيك أسيد.

حسب دستور الأدوية الأمريكي، يجب أن يتحرر 85% و 80% على الأقل من الكمية المعنونة على العبوة من الأموكسيسيلين والكلافولانيك أسيد على التوالي خلال 30 دقيقة<sup>[23]</sup>. تم استنتاج الزمن اللازم لتحرر الكمية المطلوبة حسب الدستور من كل دواء استناداً إلى الشكلين (4) و(5) والمُلخصة بالجدول (6).

الجدول (6): الزمن اللازم لتحرر الكمية المطلوبة حسب الدستور من الأموكسيسيلين والكلافولانيك أسيد لمضغوطات الطبقات المدروسة

| العينة         | الزمن اللازم لتحرر 85% أموكسيسيلين (دقيقة) | الزمن اللازم لتحرر 80% كلافولانيك أسيد (دقيقة)                       |
|----------------|--|--|
| الدواء الأصويل | 15   | 15   |
| A              | حررت خلال 45 دقيقة (66.87%)                | 30   |
|                |  | خلال 45 دقيقة (70% محتوى فعلي)، خلال 10 دقيقة (80% معنون على العبوة) |
| B              | 20   | 20   |
|                |  | 15   |
| C              | حررت خلال 45 دقيقة (72%)                   | 30   |
|                |  | 30   |

نلاحظ من الجدول أنّ كل العينات حققت مطلب الدستور بالنسبة للأموكسيسيللين عدا العينات A1 و C1. في حين حررت كل العينات الكمية المطلوبة من الكلافولانيك أسيد خلال 30 دقيقة عدا العينة A2 (لأن الكميات محسوبة على أساس المحتوى الفعلي كما ذكر سابقاً)، أمّا لو تمّ الحساب على أساس الكمية المعنونة على العبوة فإنّ هذه العينة تكون قد حررت 80% خلال 10 دقائق. بناءً على ذلك يمكن القول بأنّ جميع العينات حققت مطلب الدستور من حيث الكلافولانيك أسيد. يبين الجدول السابق وجود اختلاف بين الشركات وبين طبخات الشركة الواحدة فيما يتعلق بالزمن اللازم لتحرر الكمية المطلوبة من الأموكسيسيللين أو الكلافولانيك أسيد، وهذا توافّق مع عدة دراسات سابقة أُجريت في غانا وباكستان والإمارات العربية المتحدة لهذه المشاركة الدوائية<sup>[24, 33, 34]</sup>. كما توافّق مع عدة دراسات أُجريت في سوريا سواء لمستحضرات الايتوريكوكسيب أو الوارفارين مما يوضح أهمية مراقبة جودة الأدوية الجنيصة المصنعة محلياً<sup>[10, 35]</sup>.

بالنسبة للشركة A فقد كانت الطبخة A2 أفضل من الطبخة A1 إذ حررت 85% من كمية الأموكسيسيللين المعنونة خلال 15 دقيقة رغم امتلاك كلا الطبختين زمن تفتت متقارب (حوالي 7 دقائق وهو الأقل بين جميع العينات). يمكن تفسير الاختلاف بالتححرر بين طبخات هذه الشركة إلى ارتفاع كمية المزلقات الكارهة للماء أو انخفاض كمية المفككات في الطبخة A1 بالمقارنة مع الطبخة الثانية<sup>[26, 32]</sup>، مما يزيد زمن التفتت قليلاً ويقلل من تحرر الأموكسيسيللين والكلافولانيك أسيد. من المتوقع أن الشركة حسنت الصياغة ولوّحظ هذا بالعينة A2.

فيما يتعلق بالشركة B: فقد تحررت الكمية المطلوبة من كلا الدواءين خلال الزمن المطلوب، وكان زمن التححرر أعلى بالنسبة للأموكسيسيللين وأقل بالنسبة للكلافولانيك أسيد في الطبخة B1 بالمقارنة مع الطبخة B2. كانت طبخات الشركة B بالمقارنة مع الدواء الأصيل ومع العينة A2 أقل قساوة وتملك زمناً للتفتت وللتحرر أطول. قد يُعزى ذلك إلى اختلاف كمية الأفيسل بين الصيغ إذ يتوقع أن تكون كميته أقل في الشركة B مقارنةً مع الشركات المذكورة، وبالعودة إلى الدراسات المرجعية نلاحظ أن زيادة نسبة الأفيسل في المضغوطة تزيد من قساوتها وتخفض من زمن تفتتها فالأفيسل يلعب دور رابط جيد ومفكك في نفس الوقت إذ يملك القدرة على امتصاص الماء والانتباج<sup>[26]</sup>. قد يفسر أيضاً الاختلاف بزمن التفتت والتحرر بأن كمية العوامل المفككة أقل في الشركة B بالمقارنة مع ما سبق.

بالنسبة للشركة C: كان تحرر الطبخة C2 أفضل من الطبخة C1 بالنسبة للأموكسيسيللين وهذا ينسجم مع زمن التفتت حيث كان زمن التفتت لـ C2 أقل من C1، في حين لم يُلاحظ أي اختلاف بالتححرر بالنسبة للكلافولانيك أسيد.

أخيراً تم تقييم التكافؤ الحيوي للأصناف المدروسة (الشركات المحلية) من خلال حساب معاملي التشابه والاختلاف بالمقارنة مع الدواء الأصيل لكل من الأموكسيسيللين والكلافولانيك أسيد، كما هو موضح بالجدول (7).

الجدول (7): قيم معاملات التشابه والاختلاف بالمقارنة مع الدواء الأصيل لكل من الأموكسيسيللين والكلافولانيك أسيد

| Clav                 |                     | Amox                 |                     | العينة |
|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|--------|
| معامل الاختلاف $f_1$ | معامل التشابه $f_2$ | معامل الاختلاف $f_1$ | معامل التشابه $f_2$ |        |
| 29                   | 27                  | 38                   | 24                  | A1     |
| 32                   | 28                  | 9                    | 52                  | A2     |
| 12                   | 44                  | 22                   | 32                  | B1     |
| 14                   | 42                  | 31                   | 27                  | B2     |
| 26                   | 28                  | 48                   | 18                  | C1     |
| 36                   | 22                  | 35                   | 23                  | C2     |

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 حيويًا مع الدواء الأصيل، باستثناء العينة A2 بالنسبة للأموكسيسيلين فقد حققت المجال المطلوب وكانت العينة الوحيدة المتكافئة حيويًا مع الدواء الأصيل ويمكن استخدامها بالتبادل. في حين قاربت الشركة B المجال المقبول بالنسبة للكلافولانيك أسيد.

## الاستنتاجات والتوصيات:

### • الاستنتاجات:

تمت مراقبة جودة مضغوطات جنيسة لدواء الأوغمنتين مُصنعة محلياً، وتم استخدام تقنية الأطياف المشتقة الصديقة للبيئة في اختبارات مراقبة الجودة (تجانس وحدات جرعية، فحص الانحلال). حققت جميع المضغوطات اختبار تجانس الوزن، وتمتعت بقساوة جيدة مع زمن تفتت أقل من 30 دقيقة لجميع العينات. تحقق أيضاً اختبار تجانس المحتوى بالنسبة للأموكسيسيلين، في حين لم يتحقق بالنسبة للكلافولانيك أسيد. أما بالنسبة لاختبار الانحلال، فقد كانت العينة A2 هي العينة الوحيدة المتكافئة حيويًا مع الدواء الأصيل من حيث الأموكسيسيلين أي أنه يمكن استخدامها بالتبادل معه. في حين لم تحقق أي عينة أخرى معايير التكافؤ الحيوي مع الدواء الأصيل من حيث المحتوى من الكلافولانيك أسيد.

### • التوصيات:

➤ ضرورة إلزام وزارة الصحة للشركات الوطنية بإجراء اختبارات التكافؤ الحيوي للأدوية الجنيسة المصنعة محلياً ومقارنتها مع الدواء المرجعي لضمان فعالية وأمان الأدوية المحلية.

➤ العمل على التزام الصيادلة بعدم تبديل الأدوية بين الشركات المحلية دون وجود دليل على التكافؤ الحيوي.

## Reference

1. Zakeri-Milani, P., et al., *In-vitro bioequivalence study of 8 brands of metformin tablets in Iran market*. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2012. **2**(8): p. 194-197.
2. Kassaye, L. and G. Genete, *Evaluation and comparison of in-vitro dissolution profiles for different brands of amoxicillin capsules*. African Health Sciences, 2013. **13**(2): p. 369-375.
3. FDA, *Facts about generic drugs*. 2010.
4. Noreddin, A., *Readings in advanced pharmacokinetics-theory, methods and applications*. 2012: InTech.
5. Piponski, M., et al., *Efficient validated HPLC/UV method for determination of Valsartan and Atenolol in dosage form and in vitro dissolution studies*. BRIAC, 2020. **10**: p. 6669-75.
6. Barends, D., et al., *Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability Draft Revision*. 2005.
7. Okumu, A., M. DiMaso, and R. Löbenberg, *Computer simulations using GastroPlus™ to justify a biowaiver for etoricoxib solid oral drug products*. European Journal of Pharmaceutics Biopharmaceutics, 2009. **72**(1): p. 91-98.

8. Maczka, P., et al., *Zero crossing and ratio spectra derivative spectrophotometry for the dissolution tests of amlodipine and perindopril in their fixed dose formulations*. Current issues in pharmacy medical sciences, 2014. **27**(2): p. 113-117.
9. Al Ameri, M.N., et al., *The differences between the branded and generic medicines using solid dosage forms: In-vitro dissolution testing*. Results in pharma sciences, 2012. **2**: p. 1-8.
10. Kaddar, N., H. Barakat, and B. Salame, *Quality control of some etoricoxib products available in Syrian market*. Tishreen University Journal-Medical Sciences Series, 2021. **43**(4).
11. Moussa, N., M. Ahmead, and W. Ibrahim, *Self Medication with Antibiotics in Lattakia City*. Tishreen University Journal-Medical Sciences Series, 2015. **37**(3).
12. Huttner, A., et al., *Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage*. Clinical Microbiology Infection, 2020. **26**(7): p. 871-879.
13. Thambavita, D., et al., *Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: amoxicillin trihydrate*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017. **106**(10): p. 2930-2945.
14. FDA, *List of Products Requiring Bioequivalence (BE) Studies as Part of the Application for Marketing Authorization in Addition to Rifampicin and the 11 Products listed in Bureau Circular No.2006-2008*. 2013.
15. Karpinska, J., *Basic principles and analytical application of derivative spectrophotometry*. Macro to nano spectroscopy, book edited by Jamal Uddin, 2012: p. 253-256.
16. Soloni, F.G., M.T. Cunningham, and K. Amazon, *Plasma hemoglobin determination by recording derivative spectrophotometry*. American journal of clinical pathology, 1986. **85**(3): p. 342-347.
17. Bozdoğan, A., M.Ü. Özgür, and İ. Koyuncu, *Simultaneous determination of sunset yellow and ponceau 4R in gelatin powder by derivative spectrophotometry and partial least-squares multivariate spectrophotometric calibration*. 2000.
18. Elragehy, N.A., et al., *Stability-indicating determination of meropenem in presence of its degradation product*. Talanta, 2008. **77**(1): p. 28-36.
19. Dekhil, A.B., A. Ghorbel, and T. Boubacker, *Direct determination of nitrate in natural water by ultraviolet first derivative spectrophotometry*. 2014.
20. Barakat, H. M. Haroun, and Y. Jarjour, *Effect of Coastal Climate on Chemical Stability of Commercial Raintidine Tablets by using Derivative Spectrophotometry (DS)*. Tishreen University Journal-Medical Sciences Series, 2020. **42**(4).
21. Lotfy, H.M., D. Mohamed, and S. Mowaka, *A comparative study of smart spectrophotometric methods for simultaneous determination of sitagliptin phosphate and metformin hydrochloride in their binary mixture*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular Biomolecular Spectroscopy, 2015. **149**: p. 4.451-41
22. *European Pharmacopoeia*. 2005.
23. *United States Pharmacopoeia*. 2018.
24. Nettey, H., et al., *The quality and in vitro efficacy of amoxicillin/clavulanic acid formulations in the central region of Ghana*. Pharmacology Pharmacy, 2014. **2014**.
25. Chaerunisaa, A.Y., S. Sriwidodo, and M. Abdassah, *Microcrystalline cellulose as pharmaceutical excipient, in Pharmaceutical formulation design-recent practices*. 2019, IntechOpen.

26. Hindi, S.S.Z., *Microcrystalline cellulose: the inexhaustible treasure for pharmaceutical industry*. *Nanosci. Nanotechnol. Res*, 2017. **4**(1): p. 17-24.
27. Chaulang, G.M., et al., *Effect of some physical parameters and crospovidone on directly compressed frusemide tablets*. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2008. **2**(4).
28. Yousaf, A.M., et al., *Influence of sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and crospovidone on disintegration and dissolution of stevia-loaded tablets*. *Polymers in Medicine*, 2019. **49**(1): p. 19-26.
29. Dezena, R.M.B. and B.G. Tardim, *Disintegration mechanism of pharmaceutical tablets: the chemistry behind excipients*. *Pharmacy & Pharmacology International Journal*, 2022. **10**(3): p. 76-77.
30. Kaddar, N. and G.A. Mousa, *Preparation and In-vitro Evaluation of Sublingual Tablets of Captopril*. *Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series*, 2022. **44**(2): p. 423-434.
31. Kaur, G., et al., *Oral controlled and sustained drug delivery systems: Concepts, advances, preclinical, and clinical status*, in *Drug targeting and stimuli sensitive drug delivery systems*. 2018, Elsevier. p. 567-626.
32. Uzunović, A. and E. Vranić, *Effect of magnesium stearate concentration on dissolution properties of ranitidine hydrochloride coated tablets*. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 2007. **7**(3): p. 279.
33. Nessa, F., H. Al Zoubi, and G.A. Khan, *Pharmaceutical equivalence study of amoxicillin/clavulanic acid salt tablets commercially available in UAE pharmaceutical market*. *Sci. Asia*, 2020. **47**: p. 262-273.
34. Waqas, M.K., et al., *In Vitro Comparative Dissolution Assessment of Different Brands of Co-Amoxiclav Tablets in Pakistan*. *Dissolution Technologies*, 2020. **27**(4): p. 1-8.
35. Naddour, R.F. and N. Kaddar, *In Vitro Bioequivalence for three Products of Warfarin Sodium in Syrian Market*. *Research Journal of Pharmaceutical and Technology* 2018. **11**(2): p. 532-536.