

## Quality control of some products containing iron available in the local market

Dr. Ayat Abbood \*

Marah Molhem \*\*

(Received 8 / 5 / 2023. Accepted 20 / 6 / 2023)

### □ ABSTRACT □

Iron supplements are generally available over-the-counter (OTC) and widely prescribed to treat anemia and other disorders. Low iron concentration in the pharmaceutical preparations may lead to failure of treatment and increase the severity of the disease. The quality of iron supplements should be monitored to ensure that they contain the same quantity labeled on the packaging.

The aim of this study was to monitor the quality of some iron-containing preparations available in the Syrian market, and determine their content of ferrous iron using UV-Visible spectrophotometer at 510nm after forming a colorful complex with the 1.10-Orthophenantroline agent.

Routine quality control, content and dissolution tests were carried out on four local companies A, B, C, and D. Ferric iron had also been quantified in the studied samples. Only company A had met the requirements with regard to the external packaging, and all batches conform to pharmacopeia limits related to visual characterizes, except C1(L) tablets that showed obvious degradation and cracking in the coating layer.

All samples passed the uniformity of weight test, and most of them had appropriate hardness and disintegration time less than 30 minutes, except company C tablets which were the hardest and failed in disintegration test.

In terms of content test, all samples met pharmacopeia requirements and contained a small amount of ferric iron, except B1 batch tablets. A and B tablets passed the dissolution test but C tablets failed, and D capsules did not show any modified-release properties.

**Keywords:** Iron, Supplements, Iron salts, Colorimetric Spectral determination, 1.10-Orthophenantrolin, Quality control.

**Copyright**



:Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

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

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

## مراقبة جودة بعض المستحضرات الحاوية الحديد المتوفرة في السوق المحلية

د. آيات عبود \*

مرح علي ملحم \*\*

(تاريخ الإبداع 8 / 5 / 2023. قبل للنشر في 20 / 6 / 2023)

### □ ملخص □

تُستخدم المكملات الحاوية على الحديد على نطاق واسع لعلاج فقر الدم وغيره من الاضطرابات، ويتم وصفها أو بيعها كمكملات غذائية بدون وصفة طبية. قد يؤدي انخفاض محتوى الحديد في هذه المستحضرات إلى فشل العلاج وتفاقم المرض. يجب أن تتم مراقبة جودة مكملات الحديد للتأكد من احتوائها على الكمية المعنونة على العبوة. تهدف هذه الدراسة إلى مراقبة جودة بعض المستحضرات الحاوية على الحديد المتوفرة في السوق السورية وتحديد محتواها من الحديد الثنائي طيفياً في مجال الأشعة المرئية بعد مفاعله مع كاشف 10.1-أورثوفينانترولين لتشكيل معقد ملون تقاس امتصاصيته عند طول موجة 510 نانومتر.

تم إجراء اختبارات مراقبة الجودة الروتينية واختباري المحتوى والانحلال لأربع شركات محلية (A، B، C، D)، كما تم التحديد الكمي لشوارد الحديد الثلاثي في العينات المدروسة. حققت مضغوطات الشركة A فقط الشروط المتعلقة بفحص الغلاف الخارجي، وتحقق الفحص العياني لجميع الشركات باستثناء مضغوطات الطبخة C1(L) التي أبدت تخریباً واضحاً وتشققاً في طبقة التلييس.

حققت جميع العينات اختبار تجانس الوزن، وتمتعت معظم المضغوطات بقساوة مناسبة مع زمن نقتت أقل من 30 دقيقة، باستثناء مضغوطات الشركة C التي كانت الأكثر قساوةً وفشلت في النقتت خلال زمن الاختبار. تحقق أيضاً اختبار تجانس المحتوى لجميع العينات مع احتوائها على كمية قليلة من الحديد الثلاثي، باستثناء مضغوطات الطبخة B1. أما بالنسبة لاختبار الانحلال فقد حققت مضغوطات الشركات A و B فقط الشروط الدستورية، في حين فشلت مضغوطات الشركة C من تحرير النسبة الدستورية خلال زمن الاختبار، كما لم تبيد كبسولات الشركة D أي خواص معدلة التحرر.

**الكلمات المفتاحية:** الحديد، المكملات الغذائية، أملاح الحديد، المعايير الطيفية اللونية، 10.1-أورثوفينانترولين، مراقبة الجودة.

حقوق النشر : مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص



CC BY-NC-SA 04

\* مدرّسة\_ قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية\_ كلية الصيدلانية\_ جامعة تشرين\_ اللاذقية\_ سورية.

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

**مقدمة:**

يعتبر الحديد أحد أهم المعادن الموجودة في جسم الإنسان حيث يدخل في العديد من العمليات الحيوية الرئيسية بما في ذلك تركيب بروتين الهيموغلوبين، تطور وظائف الدماغ، اصطناع الـ DNA، النشاط العضلي، إنتاج ونقل الطاقة (Zhang, 2015) (Gaur *et al.*, 2021) (Gupta, 2014).

يدخل الحديد في عملية تشكيل كريات الدم الحمراء Erythropoiesis التي تعتمد عليه في المرحلة الثانية، حيث يعمل كمساعد للأنزيمات المشاركة في انقسام الخلايا بما في ذلك الخلايا الجذعية (Camaschella *et al.*, 2016) (Rishi and Subramaniam, 2017)، ويوجد معظم الحديد في الجسم (60-70%) في الكريات الحمراء على شكل هيموغلوبين (Wiciński *et al.*, 2020). تعتبر الوظيفة الأهم التي يقوم فيها الحديد الموجود ضمن الهيموغلوبين هي عملية نقل الأوكسجين وتوزيعه على أنسجة وخلايا الجسم المختلفة، كما يقوم الهيموغلوبين بعد ذلك بنقل CO<sub>2</sub> من هذه الأنسجة إلى الرئتين لتطرح مع هواء الزفير (Gupta, 2014) (Crystal and Pagel, 2020).

يتواجد الحديد الغذائي في شكلين الحديد الهيمي (ثنائي التكافؤ Fe<sup>+2</sup>) الذي يتواجد في مصادر الغذاء الحيوانية مثل الدواجن والطعام البحري، والحديد غير الهيمي (ثلاثي التكافؤ Fe<sup>+3</sup>) الذي يتواجد في مصادر الغذاء النباتية مثل الحبوب (Barragán-Ibañez *et al.*, 2016) (Institute of Medicine Panel on, 2001).

يتم امتصاص الحديد الغذائي عن طريق الخلايا المعوية لثلاثي عشر والجزء العلوي من الصائم، ويمتص الحديد الهيمي بشكل أفضل من الحديد غير الهيمي حيث يعتبر الحديد ثنائي التكافؤ (Fe<sup>+2</sup>) وهو الشكل القابل للامتصاص (Zariwala *et al.*, 2013). يمكن أن يتأثر امتصاص الحديد ببعض الحالات المرضية التي تسبب تحلل الغشاء المخاطي لثلاثي عشر كأمراض الأمعاء الالتهابية، سرطانات وقرحات العفج (Wan *et al.*, 2019)، كما يتأثر الامتصاص أيضاً بتناول بعض الأغذية حيث يملك بعضها دوراً محفزاً لامتصاص الحديد مثل حمض الأسكوربيك (Vitamin C) وبعضها دوراً مثبطاً له مثل البولي فينولات الموجودة في القهوة والشاي الأسود (Zhang *et al.*, 2022) (Buerkli *et al.*, 2022) (Ems *et al.*, 2022).

تعتمد كمية الحديد التي يحتاجها الجسم يومياً على عدة عوامل مثل العمر، الجنس واتباع نظام غذائي نباتي، وتبلغ الكمية الموصى بها للبالغين يومياً (18 ملغ للنساء و8 ملغ للرجال)، ويحتاج النباتيون إلى ضعف هذه الكمية من الحديد (Institute of Medicine Panel on, 2001). يؤدي انخفاض المحتوى الإجمالي للحديد في الجسم إلى حدوث فقر الدم بعوز الحديد Iron Deficiency Anemia (IDA) حيث أشارت منظمة الصحة العالمية WHO أن أكثر من 27% من سكان العالم يعانون من الـ IDA (Piskin *et al.*, 2022).

يهدف علاج فقر الدم بعوز الحديد إلى إعادة مستويات الهيموغلوبين إلى الحد الطبيعي وتجديد احتياطي الحديد في الجسم، ويتم ذلك عن طريق تناول المكملات الحاوية على الحديد، حيث أنه على الرغم من تصنيف بعض المستحضرات ضمن المكملات الغذائية إلا أنها تستخدم في معالجة العديد من الأمراض (Abboud and Mtaweg, 2013)، حيث تُستخدم مكملات الحديد في علاج فقر الدم وبشكل خاص فقر الدم بعوز الحديد. يشمل إعطاء هذه المكملات طريقتين هما الطريق الفموي والطريق الحقني الذي يشمل الحقن العضلي والتسريب الوريدي، ويعتبر الإعطاء الفموي لمكملات الحديد خط العلاج الأول لسهولة الإيتاء وقلّة التكلفة (Barragán-Ibañez *et al.*, 2016). تتكون مكملات الحديد من أيونات الحديد ثنائية التكافؤ إما لوحدها أو بالمشاركة مع فيتامينات أخرى أهمها حمض الفوليك،

حمض الأسكوربيك ومجموعة فيتامينات B وذلك لاستغلال التأثير التآزري لهذه المواد وأهميتها في العديد من الوظائف (Abboud *et al.*, 2016). يتواجد الحديد في المستحضرات الصيدلانية على شكل أملاح أشهرها: كبريتات، غلوكونات وفومارات الحديدي وغيرها من الأملاح التي تحتوي على نسب مختلفة من الحديد العنصري وتتواجد بأشكال جرعية مختلفة مثل المضغوطات، الكبسولات، الحثريات، الحقن العضلية، التسريب الوريدي، حبابات الشرب والأقراص الفوارة (Tiwari *et al.*, 2011).

يُجرى التحديد الكمي للحديد في المستحضرات الصيدلانية باستخدام العديد من الطرائق والتقنيات التحليلية مثل المعايرات الحجمية (أكسدة-إرجاع)، المعايرة بمقياس الجهد، الطرائق الطيفية والكروماتوغرافية (Abbood and Layka, 2017, Abbood, 2017, Abbood and Aldiab, 2017, Abbood, 2018, ) (Zreka et al., 2015). تعد المعايرة الطيفية اللونية (Colorimetric Assay Spectrophotometer) من أهم التقنيات المستخدمة في التحديد الكمي للحديد وتعتمد على تفاعل كاشف 1,10- أورثوفينانترولين مع شوارد الحديد الثنائي الذي ينتج عنه تشكّل معقد بلون أحمر برتقالي تقاس امتصاصيته في مجال الأشعة المرئية عند طول موجة 510 نانومتر. تعتبر درجة الحموضة الأمثل لحدوث التفاعل هي (3-4) pH حيث يكون هذا التفاعل أبطأ عند درجة  $pH > 2$ ، وللحصول على درجة الحموضة المطلوبة يتم إضافة محلول أسيتات الصوديوم.

من الممكن أيضاً أن تحتوي هذه المستحضرات على شوارد الحديد الثلاثي غير القابلة للامتصاص، ولتحديد كامل كمية الحديد الموجودة في العينات يجب أولاً إرجاع الحديد الثلاثي إلى ثنائي قبل إضافة الكاشف، ويعتبر محلول هيدروكسيل أمين هيدروكلورايد عامل الإرجاع الأفضل حيث يتفاعل مع شوارد الحديد الثلاثي وفق التفاعل:



التفاعل (1): تفاعل هيدروكسيل أمين هيدروكلورايد مع شوارد الحديد الثلاثي.

يتم بعد ذلك إضافة كاشف 1,10- أورثوفينانترولين وتقاس الامتصاصية في المجال المرئي، ويعبر الفرق بين تركيزي الحديد الكلي والحديد الثنائي عن تركيز الحديد الثلاثي في العينات المدروسة (Pyenson and Tracy, 1945).

## أهمية البحث وأهدافه:

### أهمية البحث:

ضرورة إجراء اختبارات مراقبة الجودة للأدوية عموماً وللمكملات الغذائية بشكل خاص حيث أنه على الرغم من الاستخدام المكثف لهذه المكملات إلا أن هناك القليل من معايير توحيد جودتها. تعدّ مستحضرات الحديد من أهم المكملات المستخدمة في معالجة فقر الدم والعديد من الاضطرابات الأخرى، يوجد عدد كبير من هذه المستحضرات في السوق المحلية السورية، وبالتالي فإنه من الضروري إجراء الاختبارات للتأكد من فعالية وجودة هذه المستحضرات والإجابة على التساؤلات حول سبب ظهور تأثيرات علاجية مختلفة فيما بينها. تزداد أهمية هذا البحث بالكشف عن وجود شوارد الحديد الثلاثي غير القابلة للامتصاص في المستحضرات المدروسة، والتي قد تنتج عن أكسدة الحديد الثنائي وتقلل بذلك من المحتوى من الحديد. قد تؤدي المستحضرات التي لا تلبّي معايير الجودة المطلوبة من الناحية الكميّة إلى فشل العلاج وتفاقم المرض.

**هدف البحث:**

مراقبة عدة عينات من طبخات دوائية مختلفة من المستحضرات التجارية الحاوية على الحديد المتوفرة في السوق المحلية السورية، وذلك بإجراء الاختبارات الفيزيائية والكيميائية المتبعة في مراقبة الجودة مثل الفحوص الخارجية كفحص الشكل، العنونة، الانحلال، التفتت وتجانس الوحدات الجرعية باستخدام طريقة تحليلية معتمدة من قبل دساتير الأدوية. بالإضافة إلى دراسة تأثير مشاركة أملاح الحديد مع الفيتامينات في المستحضرات الصيدلانية على نتائج المحتوى، والكشف الكمي والكيفي عن شوارد الحديد الثلاثي غير المرغوبة في المستحضرات المدروسة.

**طرائق البحث ومواده:****1- المواد والأجهزة المستخدمة:**

تم إجراء هذا البحث في معمل ليم فارما (مختبرات شرق المتوسط) في محافظة حمص، في الفترة الممتدة بين كانون الأول 2023 ونيسان 2023.

**المواد المستخدمة:**

ملح حديدي عياري (كبريتات الحديدي النشاردية سداسية الماء نقاوة 98.5%) من المصدر BDH Chemical Ltd, Poole, England (British)، كاشف 10.1-أورثوفينانترولين، هيدروكسيل أمين هيدروكلورايد، أسيتات الصوديوم، حمض كلور الماء 37%، إيتانول، ميتانول، حمض الخل الثلجي، ماء حديث التقطير.

**الأجهزة المستخدمة:**

ميزان الكتروني حساسيته تساوي 0.0001 غ (Sartorius، ألمانيا)، جهاز قياس الهشاشة (Huanghai، الصين)، جهاز قياس القساوة (Erweka، ألمانيا)، أجهزة التفتت والانحلال (LB-2D، RCZ-1B، الصين)، مقياس الطيف الضوئي (Shimadzu، اليابان)، جهاز الأمواج فوق الصوتية (J.P.Selecta، إسبانيا).

**العينات:**

شملت عينات الدراسة طبخات مختلفة من أربع شركات دوائية (A, B, C, D). تم الحصول على العينات التجارية المدروسة من الصيدليات المحلية وأجريت جميع الاختبارات خلال فترة صلاحيتها، وأدرجت نسب أملاح الحديد والسواغات المصرح عنها من قبل الشركات في الجدول (1).

**الجدول (1): العينات التجارية المدروسة والسواغات الداخلة في صياغتها.**

الشركة	الطبخة	التركيب	الحديد العنصري (ملغ)	الشكل الصيدلاني	السواغات	تاريخ الإنتاج - تاريخ انتهاء الصلاحية
A	A1	غلوكونات الحديدي 300ملغ	35	مضغوطات ملبسة بالفيلم	كروس بوفيدون، بولي إيثيلين غليكول PEG، هيبروميلوز، ثاني أكسيد التيتانيوم، ثاني أكسيد السيليكون الغروي، شمعات المغزنيوم	8/2024 - 8/2021
	A2					2/2025 - 2/2022
B	B1	غليكولات النشاء الصوديومية، حمض الشمع، PEG، هيبروميلوز، ثاني أكسيد				1/2024 - 1/2021
	B2					7/2025 - 7/2022

	التيتانيوم، ثاني أكسيد السيليكون الغروي اللامائي					
7/2025-7/2021	غليكولات النشاء الصوديومية، حمض الشمع، PEG، هيبروميلوز، ثاني أكسيد التيتانيوم، فوسفات الكالسيوم، سيللوز، كروس كارميلوز الصوديوم، شمعات المغنزيوم، زيت معدني، تالك	مضغوطات ملبسة بالفيلم	65	كبريتات الحديدي ملغ 200	C1 (L)* C1 (H)*	C
11/2025-11/2022	-	كبسولات معدلة التحرر	48.75	كبريتات الحديدي ملغ 150 +B فيتامينات +C فيتامين + حمض الفوليك	D1	D

\*Lattakia: C1 (L) تم الحصول على مضغوطات هذه الطبخة من محافظة اللاذقية.

\*Homs: C1 (H) تم الحصول على مضغوطات هذه الطبخة من محافظة حمص.

-: لم تتوفر معلومات عن السواغات

## 2- تحضير السلاسل العيارية:

حضرت سلسلة عيارية لكبريتات الحديدي النشادرية (ملح مور) في وسط من حمض كلور الماء pH= 1.2 بمجال تراكيز (0.5←4.6 ملغ/ليتر) كما حضرت سلسلة عيارية أخرى في وسط وقاء فوسفاتي pH= 5.8 بمجال تراكيز (0.1←4.5 ملغ/ليتر) انطلاقاً من محاليل أم منفصلة (تركيز 10 ملغ/ل)، وتم تحضير كل تركيز ثلاث مرات.

## 3- تحضير العينات التجارية:

حُلت المضغوطات التجارية ببالون معايرة سعة 250 مل باستخدام حمض كلور الماء (0.1 N) ومُدت بنسبة 2 مل/100 مل. حُضرت العينات التجارية من أجل اختبار تجانس المحتوى.

## 4- تفاعل الإشتقاق:

في البداية تم العمل على محاليل السلاسل العيارية بأخذ 5 مل من كل محلول من محاليل السلسلة وإضافة نفس الحجم من المحاليل التالية على الترتيب: 0.5 مل هيدروكسيل أمين هيدروكلورايد، 2 مل كاشف 10,1-أورثوفينانترولين، 0.4 مل أسيتات الصوديوم.

لتحديد الحديد الثنائي في العينات المدروسة تم أخذ 5 مل من كل محلول من محاليل العينات وإضافة نفس الحجم من المحاليل التالية على الترتيب: 0.5 مل حمض كلور الماء (0.1N)، 2 مل كاشف 10,1-أورثوفينانترولين، 0.4 مل أسيتات الصوديوم.

تم أيضاً تحديد الحديد الكلي (الثنائي + الثلاثي) في العينات المدروسة باتباع نفس البروتوكول المتبع في تحضير السلاسل العيارية بإضافة محلول هيدروكسيل أمين هيدروكلورايد قبل إضافة الكاشف، حيث تم بعد ذلك حساب كمية الحديد الثلاثي عن طريق طرح كمية الحديد الثنائي من الحديد الكلي. قيس امتصاصية المحاليل بعد 40 دقيقة بمقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 510 نانومتر (Harvey Jr et al., 1955).

**5-الاختبارات المجرة:****5-1- فحص الغلاف الخارجي:**

أجري فحص الغلاف الخارجي الذي يجب أن يحتوي على اسم المنتج، اسم وكمية المادة الفعالة، نوع التلبيس في حال كانت ملبسة، تاريخ الإنتاج والانتها، رقم الطبخة، شروط الحفظ والتخزين، اسم ومكان التصنيع، بالإضافة لاحتواء العبوة على نشرة تعليمات داخلية يُكتب فيها معلومات الدواء، إرشادات الاستخدام والتحذيرات في حال وجودها (Organization, 1991).

**5-2- الفحص العياني والمظهر الخارجي Appearance and visual inspection:**

أجري اختبار 20 مضغوطة من كل طبخة وفحصها عيانياً من حيث تجانس اللون والشكل والعلامات السطحية، كما حُدثت مظاهر التخرّب الفيزيائي من خلال وجود تشققات أو تقّل على سطح المضغوطة أو طبخة التلبيس (Organization, 2011). كما تم اختبار 20 كبسولة من كل طبخة من حيث الختم والنفاذية بحثاً عن أي خلل مثل وجود تكسر في قشرة الكبسولة أو انفصال جسم الكبسولة عن الغطاء، كما يجب أن تكون كبسولات الطبخة الواحدة متماثلة في اللون والأبعاد، ملساء، غير حاوية على خدوش أو التصاقات (Mohammed, 2020).

**5-3- اختبار تجانس الوزن Weight Uniformity:**

أجري الاختبار بوزن 20 مضغوطة من كل طبخة بشكل إفرادي بعد اختيارها عشوائياً، كما أُجري على الكبسولات بوزن 20 كبسولة من ثم تفرغ محتواها ووزن الكبسولات الفارغة بشكل إفرادي ثم حساب الوزن الصافي لمحتوى الكبسولات عن طريق طرح وزن الكبسولة الفارغة من الوزن الإجمالي للكبسولة المعبأة، حُسب الوزن الوسطي لكل العينات وانحراف وزن كلاً منها عن الوزن الوسطي بشكل نسبة مئوية (Commission and Office, 2011).

**5-4- اختبار تجانس المحتوى Content Uniformity:**

أجري الاختبار حسب دستور الأدوية الأمريكي على 10 مضغوطات/كبسولات من كل طبخة منتقاة بشكل عشوائي. حُسب المتوسط الحسابي للنسب المئوية لمحتوى الحديد والانحراف المعياري لها، وحسبت قيمة القبول AV.

**5-5- اختبار القساوة Hardness Test:**

قيست قساوة 10 مضغوطات مُنتقاة بشكل عشوائي بشكل إفرادي باستخدام جهاز القساوة ثم حُسب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري (United States Pharmacopeial, 2013).

**5-6- اختبار الهشاشة Friability Test:**

بما أن الوزن الإفرادي لجميع المضغوطات المدروسة أقل من 650 ملغ فقد أُجري الاختبار على عدد من المضغوطات يقارب مجموع وزنها 6.5 غ من كل طبخة بحسب وزنها. وُزنت المضغوطات بميزان حسّاس بعد إزالة الغبار عنها ثم وُضعت في جهاز الهشاشة لمدة 4 دقائق بمعدّل 25 دورة/دقيقة، وُزنت المضغوطات ثانيةً بعد انتهاء الاختبار وحُسبت الهشاشة بشكل نسبة مئوية من الوزن البدئي. أُجري أيضاً اختبار الهشاشة للكبسولات للتأكد من عدم خروج المواد منها باستخدام مخبار السحج ذو 12 لسان (Council of et al., 2013).

**5-7- اختبار التفكك Disintegration Test:**

أُجري الاختبار على 6 عينات من كل طبخة باستخدام جهاز السلة الهزازة (Erweka)، وتم استخدام وسط من حمض كلور الماء (0.1N) بدرجة حرارة  $5 \pm 37$  درجة مئوية، ثم سُجل زمن التفكك والذي يختلف باختلاف الشكل الصيدلاني على أنه الزمن اللازم لخروج كافة أجزاء المضغوطة من المنخل (Pharmacopeia, 2017).

**5-8- اختبار الانحلال Dissolution Test:**

أُجري الاختبار حسب دستور الأدوية الأميركي USP 32 على 6 مضغوطات من كل طبخة في 900 مل من وسط الانحلال حمض كلور الماء (0.1N) حرارته  $5 \pm 37$  درجة مئوية (United States Pharmacopeial, 2009). أُجري الاختبار على الكبسولات كما ورد في الأدبيات على 6 كبسولات من الطبخة في 900 مل من وسط الانحلال حمض كلور الماء (0.1N) لمدة ساعتين، ثم نُقلت الكبسولات إلى وسط الانحلال المحضّر من وقاء فوسفاتي pH=5.8 لمدة 4 ساعات (Zariwala et al., 2013) (Middleton et al., 1966).

تم سحب عينات بحجم 5 مل فواصل زمنية مختلفة مع التعويض بنفس الحجم من الوسط النقي للمحافظة على حجم ثابت من الوسط، رُشّحت العينات باستخدام مرشح ميكرونية  $0.45 \mu$ ، وقيست امتصاصيتها بعد التمدد المناسب وإجراء تفاعل الاشتقاق باستخدام كاشف 10,1- أورثوفينانترولين والانتظار لمدة 40 دقيقة باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 510 نانومتر، حُسبت النسبة المئوية للكميات المتحررة والمتوسط الحسابي لهذه النسبة وتم تمثيل النتائج بيانياً ورسم منحنيات الانحلال، ويوضح الجدول (2) شروط اختبار الانحلال المتبعة ومعايير القبول.

الجدول (2): معايير القبول وشروط اختبار الانحلال لمضغوطات وكبسولات الحديد.

معايير وشروط اختبار الانحلال			
مضغوطات غلوكونات الحديدية	مضغوطات كبريتات الحديدية	كبسولات كبريتات الحديدية	
المجداف	المجداف	السلة الهزازة	الجهاز
حمض كلور الماء (0.1N)	حمض كلور الماء (0.1N)	حمض كلور الماء (0.1N) وقاء فوسفاتي pH=5.8	وسط الدراسة
150 rpm	50 rpm	100 rpm	سرعة الدوران
الكمية المتحررة $\leq 80\%$ بعد 80 دقيقة	الكمية المتحررة $\leq 75\%$ بعد 45 دقيقة	الكمية المتحررة $\geq 20\%$ في الوسط الحمضي	معايير القبول

**النتائج والمناقشة:**

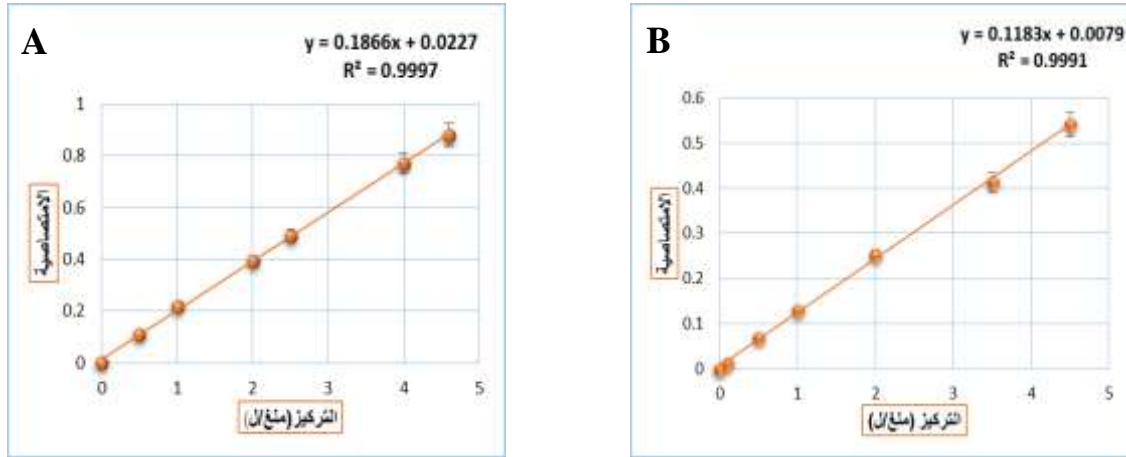
حُضرت السلاسل العيارية كما ذُكر سابقاً وتم التحقق من خطية الطريقة التحليلية والحصول على خط مستقيم معادلته:

▪ في الوسط الحمضي ( $y = 0.1866 x + 0.0227, R^2 = 0.9997$ )

▪ في الوسط الفوسفاتي ( $y = 0.1183 x + 0.0079, R^2 = 0.9991$ )

يبين الشكل (1) الخطوط البيانية للسلاسل العيارية لكبريتات الحديدية النشاردية عند طول موجة 510 نانومتر، حيث كانت السلاسل خطية ضمن مجال القيم المدروسة، وقيم معامل الارتباط قريبة من الـ 1 في الحالتين.





الشكل (1): الخط البياني لسلسلة كبريتات الحديد النشادرية في كلاً من الوسط الحمضي A والوسط الفوسفاتي B. أُجريت بعد ذلك مجموعة من الاختبارات على عينات الدراسة التي شملت:

- مضغوطات ملبسة بالفيلم حاوية على ملح غلوكونات الحديد (الشركات B-A).
- مضغوطات ملبسة بالفيلم حاوية على ملح كبريتات الحديد (الشركة C).
- كبسولات مديدة التحرر حاوية على ملح كبريتات الحديد بالمشاركة مع مجموعة فيتامينات (الشركة D).

### 1- فحص الغلاف الخارجي:

يوضح الجدول (3) نتائج مراقبة المستحضرات بالنسبة للغلاف الخارجي ووجود نشرة التعليمات الداخلية. الجدول (3): نتائج فحص الغلاف الخارجي ولصاقة التوسيم.

الشركة	نشرة التعليمات	الغلاف الخارجي	لصاقة التوسيم
A	+	+	+
B	+	+	-
C	+	+	-
D	+	-	-

+ : تعني موافقة الشكل الصيدلاني للمتطلب الدستوري / - : تعني مخالفة الشكل الصيدلاني للمتطلب الدستوري

يُلاحظ من الجدول موافقة جميع الشركات المدروسة للشروط الدستورية من حيث وجود نشرة التعليمات الداخلية، كما وافقت كلاً من الشركات (A و B و C) متطلبات الغلاف الخارجي في حين خالفت الشركة D هذه المتطلبات حيث لم تُذكر كمية الحديد العنصري الموجودة وأن الكبسولات معدلة التحرر وإنما ذُكر ذلك ضمن نشرة التعليمات الداخلية فقط. بالنسبة للمكملات الغذائية بشكل خاص فإنه على الرغم من استخدامها كمستحضرات علاجية إلا أنه يجب عدم التصريح بأن المنتج يهدف إلى تشخيص أي مرض أو علاجه أو الوقاية منه، إذ يجب أن تحوي لصاقة المنتج بالإضافة للشروط السابقة تعريفاً بأنه عبارة عن «مكمل غذائي» أو مصطلحاً وصفاً مماثلاً مثل «مكمل عشبي أو مكمل حديد» (Kennett, 2019). ذكرت الشركة A فقط عبارة «متمم غذائي» مع عدم ذكر أي عبارة تدلّ على أن المستحضر يهدف إلى علاج مرض أو الوقاية منه، بينما لم تطابق باقي الشركات هذه المتطلبات الدستورية.

**2- المظهر الخارجي والفحص العياني:**

أظهرت مضغوطات الشركات A و B تجانساً في اللون والمظهر مع طبقة تلبس مستمرة دون وجود أي تبقع أو تشقق على السطح الخارجي، كما كانت كبسولات الشركة D مقبولة من حيث عدم وجود أي تكسر في قشرة الكبسولات والغلق التام لجسم الكبسولة مع الغطاء. أما بالنسبة لمضغوطات الشركة C فقد تم الحصول على الطبخة C1 (L) من محافظة اللاذقية في حين تم الحصول على الطبخة C1 (H) من محافظة حمص علماً أنهما من نفس الطبخة الدوائية، وبالفحص العياني للمضغوطات كانت الطبخة C1 (H) مقبولة دستورياً من حيث تجانس اللون والشكل وعدم ووجود أي عيوب في طبقة التلبس. على عكس الطبخة C1 (L) التي لوحظ وجود عيوب واضحة في شكلها الظاهري وتشقق طبقة التلبس بالإضافة إلى ظهور ألوان مغايرة للون الأصلي. قد يعود ذلك إلى انتباج النواة أثناء التخزين وتأثير الحرارة والرطوبة الساحلية (الشكل 2).



الشكل (2): المظهر الخارجي والفحص العياني لمضغوطات الشركة C.

**3- اختبار تجانس الوزن:**

بما أن الوزن الوسطي لمضغوطات جميع الشركات أكبر من 250 ملغ فإن الانحراف المسموح به دستورياً  $\pm 5\%$  حيث يسمح لمضغوطتين على الأكثر أن تقع خارج هذا الحد دون أن يتجاوز انحراف أي منهما  $\pm 10\%$ ، وبالنسبة للكبسولات كان الوزن الوسطي أكبر من 300 ملغ بالتالي فإن الانحراف المسموح به  $\pm 7.5\%$ . يوضح الجدول (4) نتائج اختبار تجانس الوزن لجميع العينات المدروسة.

الجدول (4): نتائج اختبار تجانس الوزن للعينات المدروسة.

عدد العينات خارج المجال	أصغر قيمة للانحراف عن الوزن الوسطي %	أكبر قيمة للانحراف عن الوزن الوسطي %	الوزن الوسطي لـ 20 عينة (غ)	الطبخة	الشركة
0	-4.888	3.408	0.4085	A1	A
0	-1.647	1.954	0.4081	A2	
0	-3.209	4.295	0.373	B1	B
2	-6.910	4.866	0.3905	B2	
2	-7.030	4.309	0.5652	C1 (L)	C

0	-1.740	1.801	0.5702	C1 (H)	
0	-3.187	2.973	0.4204	D1	D

نستنتج أن مضغوطات الطبخات (C1H-B1-A2-A1) كانت مقبولة دستورياً من حيث تجانس الوزن حيث لم تتجاوز أي مضغوظة النسبة المئوية المسموحة للانحراف  $\pm 5\%$ ، في حين تجاوزت مضغوظتان فقط لكل من الطبختين (C1L-B2) هذه النسبة لكن لم تتجاوز أي منهما ضعف المجال  $\pm 10\%$ ، كما حققت كبسولات الشركة D الشرط الدستوري حيث لم تتجاوز أي كبسولة المجال المسموح  $\pm 7.5\%$ ، بالتالي كانت جميع الشركات مقبولة دستورياً.

#### 4- اختبار تجانس المحتوى:

تم حساب قيمة الـ AV لكل العينات المدروسة ووضّحت النتائج في الجدول (5).

الجدول (5): نتائج اختبار تجانس المحتوى وقيم الـ AV للعينات المدروسة.

النتيجة	$AV \leq 15$	SD	$\bar{X}$	الطبخة	الشركة
مقبولة	10.79	2.80	94.43	A1	A
مقبولة	9.39	3.42	97.31	A2	
مرفوضة	17.92	1.12	83.26	B1	B
مقبولة	13.33	2.61	91.43	B2	
مقبولة	11.22	3.4	95.44	C1 (L)	C
مقبولة	9.79	3.11	96.17	C1 (H)	
مقبولة	13.60	5.76	110.67	D1	D

كانت عينات الشركات (D-C-A) كانت مقبولة دستورياً من حيث تجانس المحتوى حيث كانت قيمة الـ AV أقل من 15، أما بالنسبة لمضغوطات الشركة B فقد كانت قيمة الـ AV لمضغوطات الطبخة B1 أكبر من 15، وكان من المفروض حسب الدستور إعادة الاختبار على 20 مضغوظة جديدة لكن لم يتم إكمال العمل لعدم توفر مضغوظات عائدة للطبخة نفسها. يمكن القول بالاستناد إلى قيمة الانحراف المعياري المنخفضة SD أن مضغوظات هذه الطبخة متجانسة فيما بينها من حيث محتواها من الحديد الثنائي وغير متوافقة مع العيار المعنون على العبوة.

تم أيضاً تحديد كمية الحديد الثلاثي في العينات المدروسة ووضّحت النتائج في الجدول (6).

الجدول (6): نتائج اختبار المحتوى لكلاً من الحديد الثنائي والثلاثي للعينات المدروسة.

متوسط محتوى الحديد الثلاثي (ملغ)	متوسط محتوى الحديد الثنائي (ملغ)	متوسط محتوى الحديد الكلي (ملغ)	الحديد العنصري المعنون (ملغ)	الطبخة	الشركة
2.122	33.045	35.167	35	A1	A
1.642	34.053	35.695		A2	
5.33	29.136	34.466		B1	B
6.233	31.994	38.227		B2	
1.005	62.031	63.036	65	C1 (L)	C
0.94	62.51	63.45		C1 (H)	
1.248	53.94	55.188	48.75	D1	D

احتوت عينات الشركات (D-C-A) على كمية قليلة من الحديد الثلاثي، على عكس الطبخة B1 حيث تعود قيمة AV المرتفعة لمضغوطات هذه الطبخة إلى انخفاض المحتوى من الحديد الثنائي، والذي قد يُعزى إلى تأكسد الحديد الثنائي إلى ثلاثي، وينسجم ذلك مع نتائج محتوى الحديد الثلاثي لهذه المضغوطات. قد يفسر ذلك بتعرض المضغوطات للأكسدة إما خلال عملية التصنيع أو خلال فترة التخزين، وعدم قدرة طبقة التلبيس على حماية المضغوطات من الظروف الجوية من حرارة ورطوبة.

يلاحظ من الجداول تحسن نتائج اختبار تجانس المحتوى بالنسبة لمضغوطات الطبخة B2، حيث من الممكن قيام الشركة المصنعة بزيادة كمية الحديد الثنائي لتجنب النقص في محتوى المضغوطة في حال التعرض للأكسدة. ينسجم ذلك مع الجدول (6) الذي يبين وجود حديد ثلاثي مع بقاء المحتوى من الحديد الثنائي ضمن الحدود المقبولة دستورياً. تتبع بعض الشركات هذه السياسة بوضع كمية أعلى من المادة الفعالة خوفاً من الرطوبة والعوامل الجوية التي قد تؤثر على ثبات ومحتوى المركب، ولا تعدّ هذه الزيادة مشكلة حيث يلعب الحديد دور متمماً غذائياً ذو نافذة علاجية واسعة.

### 5- اختبار القساوة:

تؤكد نتائج اختبار القساوة أن معظم المضغوطات المدروسة أبدت قساوة جيدة ولم تتكسر باستخدام جهاز القساوة، وكانت قيم القساوة لجميع الشركات أعلى من 4 كغ وهذا يعد مؤشراً جيداً لقدرة المضغوطات على تحمل عمليات النقل والشحن. كانت مضغوطات الطبخة B الأقل قساوة بين الشركات المدروسة بينما كانت مضغوطات الشركة C الأكثر قساوة بين الشركات والتي لم تتكسر عندها أي مضغوطة. يمكن تفسير ذلك بأن كمية العامل الرابط الهيبيروميلوز قد تكون عالية بالمقارنة مع باقي الشركات، أو قوة الضغط المطبقة أثناء الصياغة أعلى. تعتبر القساوة العالية أمراً جيداً شرط ألا تؤثر على زمن التفتت.

### 6- اختبار الهشاشة:

تراوحت قيم الهشاشة للمضغوطات المدروسة بين 0.001-0.14% وبالتالي تعتبر مقبولة من الناحية الدستورية لأن الخسارة في الوزن كانت من أقل من 1%، أما بالنسبة للكبسولات فقد أجري هذا الاختبار فقط للتأكد من عدم خروج المواد منها وذلك باستخدام مخبر السحج ذو 12 لسان وكانت الطبخة مقبولة دستورياً.

### 7- اختبار التفتت:

يظهر الجدول (7) نتائج اختبار التفتت للعينات المدروسة.

الجدول (7): نتائج اختبار زمن التفتت.

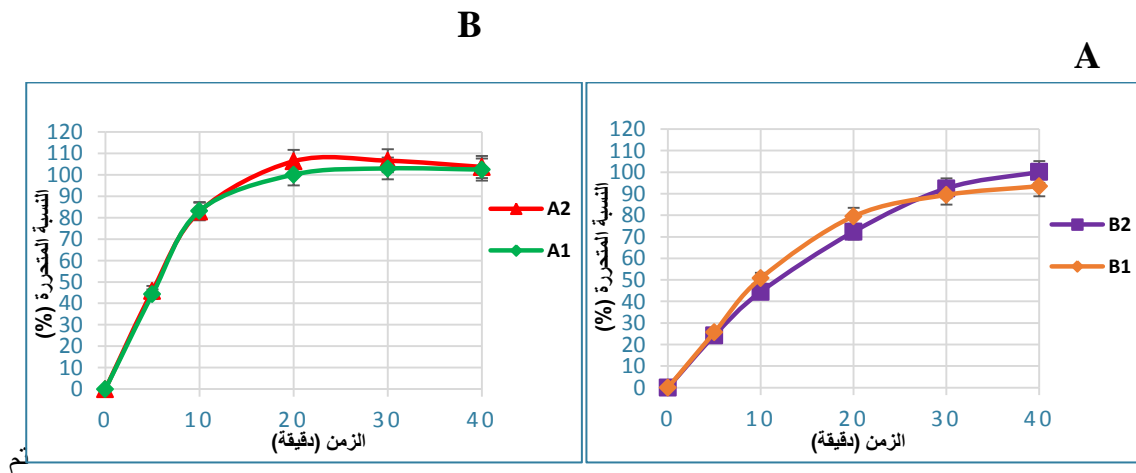
الشركة	الطبخة	زمن التفتت بشكل كامل	النتيجة
A	A1	6 دقيقة	مقبولة
	A2	10 دقيقة	مقبولة
B	B1	22 دقيقة	مقبولة
	B2	28 دقيقة	مقبولة
C	C1 (L)	-	مرفوضة
	C1 (H)	-	مرفوضة
D	D1	5 دقيقة	مقبولة

حققت جميع الشركات متطلبات الدستور الأمريكي بالنسبة لزمن التفتت الذي كان أقل من 30 دقيقة، باستثناء مضغوطات الشركة C التي تجاوزت الزمن اللازم دون أن تتفتت بشكل كامل. يمكن تفسير باحتواء مضغوطات هذه الشركة على كمية كبيرة من المزلقات الكارهة للماء (شمعات المغنيزيوم، حمض الشمع، زيت معدني) مقارنةً مع باقي الشركات والتي تؤدي إلى زيادة زمن التفتت. توافقت هذه النتائج مع عدة دراسات مرجعية أجريت في بريطانيا والولايات المتحدة (Zarmpi *et al.*, 2020) (Paul and Sun, 2018). بالإضافة إلى استخدام هذه الشركة لمادة فوسفات الكالسيوم كعامل ممدد والتي تعتبر قليلة الانحلال بالتالي فإن المضغوطات التي تُستخدم فيها هذه المادة لا تتفكك بسهولة، لذا يفضل إضافة كمية أكبر من العامل المفكك (Raymond *et al.*, 2009). من الممكن أيضاً وجود الهييرومللوز (عامل رابط ومولد للفيلم) مما يزيد من زمن التفتت، وبالعودة إلى اختبار المساواة فإن مضغوطات هذه الشركة كانت الأكثر مساواة بين الشركات.

أبدت مضغوطات الشركة A أقل زمناً للتفتت بالمقارنة مع باقي الشركات المدروسة رغم مساواتها العالية نسبياً. يمكن تفسير زمن التفتت القليل لمضغوطات الشركة A إلى الاختلاف بالعوامل المفككة الفائقة لمضغوطات هذه الشركة، حيث لوحظ أن المميز بصياغة الشركة A وجود كروس بوفيدون كمفكك فائق بدلاً من غليكولات النشاء الصوديومية والذي تم استخدامه في صياغة مضغوطات الشركتين B و C. يتوافق هذا مع دراسة أجريت في باكستان لدراسة تأثير اختلاف العوامل المفككة على تفتت وانحلال أقراص الستيفيا، حيث أظهرت الدراسة أن الكروس بوفيدون يملك أقوى قوة للتفتت حيث كان زمن التفتت للصيغ الحاوية عليه كعامل مفكك أقل مقارنةً مع الصيغ التي احتوت على غليكولات النشاء الصوديومية (Yousaf *et al.*, 2019). كما توافقت مع دراسة أجريت في سورية على مستحضرات الأموكسيسيلين والكلافلاناتيك أسيد (Hala Barakat, 2022).

حققت مضغوطات الشركة B المتطلب الدستوري، لكن أظهرت مضغوطات الطبخة B2 زمناً أعلى للتفتت مقارنةً مع مضغوطات الطبخة B1. يمكن تفسير ذلك بقيام الشركة بتغيير تلبيس وتغليف المضغوطات في الطبخات اللاحقة، ومن المتوقع وجود كمية أعلى من الهييرومللوز في طبخة التلبيس أو باحتوائها على كمية أعلى من شمعات المغنيزيوم.

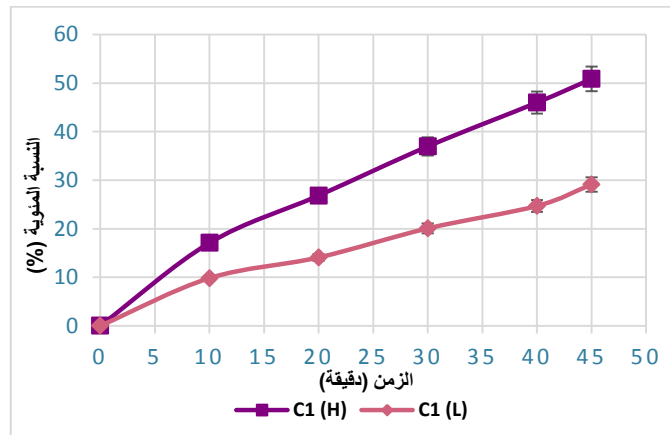
**8- اختبار الانحلال:** دراسة سلوك الانحلال لمضغوطات الشركات A و B الحاوية على ملح غلوكونات الحديد، ويحدد الدستور الأمريكي أنه يجب أن يتحرر 80% على الأقل من الكمية المعنونة على العبوة من غلوكونات الحديد خلال 80 دقيقة. تم رسم منحنيات الانحلال (نسبة الدواء المنحلة بدلالة الزمن) (الشكل 3).



(الشكل 3): منحنيات الانحلال لمضغوطات الشركة (A) والشركة (B)

يُظهر الشكل (3A) أن مضغوطات الشركة A حررت النسبة المئوية الدستورية خلال 10 دقائق في كل من الطبختين A1 و A2، وهذا يتوافق مع زمن التفتت الأقل لمضغوطات هذه الشركة بالنسبة لباقي الشركات المدروسة. يُظهر الشكل (3B) أن مضغوطات الشركة B حررت النسبة المئوية الدستورية خلال 20 دقيقة في الطبخة B1 و 25 دقيقة في الطبخة B2. تتسجم هذه النتائج مع نتائج اختبار التفتت حيث كان زمن التفتت لمضغوطات الطبخة B2 أعلى من مضغوطات B1. حققت بذلك كلاً من مضغوطات الشركتين A و B المتطلب الدستوري. يلاحظ وجود اختلاف بالزمن اللازم لتحرر الكمية المطلوبة من غلوكونات الحديدية بين مضغوطات الشركات وبين طبخات الشركة B. توافق ذلك مع عدة دراسات سابقة أُجريت في كندا وأستراليا (Bannerman *et al.*, 1996) (Zariwala *et al.*, 2013) (Borst, 1991).

أُجري أيضاً دراسة سلوك الانحلال لمضغوطات الشركة C الحاوية على ملح كبريتات الحديدية، ويحدد الدستور الأمريكي أنه يجب أن يتحرر 75% على الأقل من الكمية المعنونة على العبوة خلال 45 دقيقة. تم رسم منحنيات الانحلال (نسبة الدواء المنحلة بدلالة الزمن) (الشكل 4).

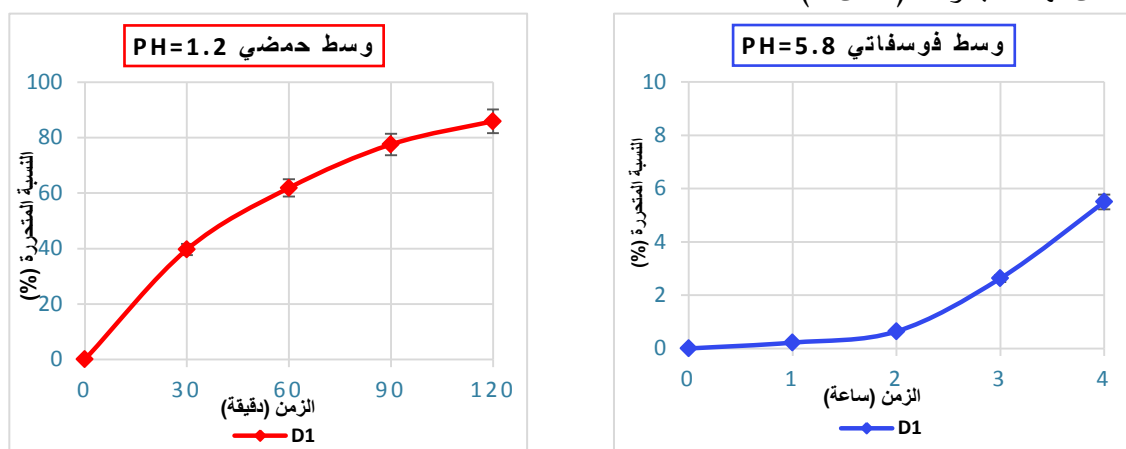


الشكل (4): منحنيات الانحلال لمضغوطات الشركة C.

لم تحقق مضغوطات الشركة C المتطلب الدستوري وفشلت في تحرير الكمية المطلوبة من كبريتات الحديدية خلال فترة الاختبار، وهذا ينسجم مع نتائج اختبار التفتت لهذه الشركة والتي فشلت أيضاً في التفتت بشكل كامل خلال 30 دقيقة. قد يعود ذلك لنفس الأسباب التي تم تفسيرها في اختبار التفتت. تتوافق هذه النتائج مع دراسة مرجعية أُجريت في الولايات المتحدة على مضغوطات كبريتات الحديدية حيث حرر بعضها 10-20% فقط من الحديد بعد ساعتين من الاختبار في وسط HCl. فسّر فشل الانحلال بأسباب تعود لصياغة المضغوطات مثل مواد طبقة التلبيس، العوامل المفككة والقساوة العالية التي يمكن أن تساهم في تأخير وإعاقة الانحلال (Blezek *et al.*, 1970).

كما يبين الشكل (4) وجود اختلاف واضح بين مضغوطات C1 (H) و C1 (L) فيما يتعلق بالكمية المتحررة خلال الزمن نفسه علماً أنهما من نفس الطبخة الدوائية، حيث حررت مضغوطات الطبخة C1 (H) حوالي 50% من كبريتات الحديدية خلال 45 دقيقة، في حين حررت مضغوطات الطبخة C1 (L) حوالي 30% فقط. يمكن تفسير ذلك بتأثير المناخ الساحلي على مضغوطات C1 (L) خلال فترة التخزين وامتصاصها للرطوبة التي تؤدي إلى زيادة زمن التفتت ونقل من تحرر المادة الدوائية. تتوافق هذه النتائج مع دراسة مرجعية أُجريت في سورية لدراسة تأثير التخزين

على تحرر كبسولات الدوكسيسيكليين حيث انخفضت كمية الدوكسيسيكليين المتحررة بمقدار 40% بعد التخزين بدرجة حرارة 40 °م ورطوبة 75% (Abbood *et al.*, 2016). يعتبر أيضاً العامل الرابط المستخدم في مضغوطات هذه الشركة (الهيبروملوز) مادة مُستَربطة نسبياً، وتعتمد كمية الماء الممتصة على درجة الحرارة والرطوبة النسبية للهواء المحيط (Raymond *et al.*, 2009). يتوافق هذا مع دراسة مرجعية أُجريت في بريطانيا وأظهرت أنه في رطوبة جوية 10% امتصت المضغوطات الحاوية في صياغتها على الهيبروملوز 5% من الرطوبة تقريباً، أما في رطوبة جوية 80% امتصت هذه المضغوطات ما يقارب 40% (Fitzpatrick *et al.*, 2002). أُجريت دراسة سلوك الانحلال لكبسولات الشركة D معدلة التحرر الحاوية على ملح كبريتات الحديدي بالمشاركة مع مجموعة فيتامينات، ووفقاً لما ورد في نشرة الشركة يجب أن يتحرر 20% فقط من كبريتات الحديدي في الوسط الحمضي وأن تتحرر الكمية المتبقية في الجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة خلال 3-4 ساعات. تم رسم منحنيات الانحلال لهذه الكبسولات (الشكل 5).



الشكل (5): منحنيات الانحلال لكبسولات الشركة D.

لم تحقق كبسولات الشركة D المتطلب الموجود في النشرة حيث حررت حوالي 85% من محتواها من كبريتات الحديدي في الوسط الحمضي، في حين لم تحرر أكثر من 6% في الوسط الفوسفاتي. تتوافق هذه النتائج مع دراسة مرجعية أُجريت على كبسولات كبريتات الحديدي معدلة التحرر حيث تحرر حوالي 72% من كبريتات الحديدي في الوسط الحمضي خلال الساعة الأولى من الاختبار و7% في الوسط القلوي، ولم تُظهر هذه الكبسولات أي خواص معدلة التحرر (Middleton *et al.*, 1966). يمكن تفسير ذلك بأسباب تعود إلى صياغة الكبسولة وأنواع السواغات المستخدمة لتعديل التحرر أو نسب هذه السواغات. قد يسبب ذلك آثاراً جانبية هضمية بسبب وجود العديد من الفيتامينات إلى جانب كبريتات الحديدي والمنحلة بشكل مباشر في الوسط الحمضي للمعدة، مما ينتج عنه تهيج وتخريش أكبر للغشاء المخاطي للجهاز الهضمي.

## الاستنتاجات والتوصيات:

### الاستنتاجات:

تمت مراقبة جودة مستحضرات الحديد المصنّعة محلياً، وتم استخدام المعايير الطيفية اللونية في اختبارات مراقبة الجودة (تجانس وحدات جرعية، اختبار الانحلال).  
حققت مضغوطات الشركة A فقط الشروط المتعلقة بفحص الغلاف الخارجي، وتحقق الفحص العياني لجميع الشركات باستثناء مضغوطات الطبخة C1(L) التي أبدت تخریباً واضحاً وتشققاً في طبقة التلبیس.  
حققت جميع الشركات اختبار تجانس الوزن، وتمتعت معظم المضغوطات بقساوة جيدة مع زمن تفتت مقبول باستثناء مضغوطات الشركة C التي فشلت في التفتت. كما تحقق اختبار تجانس المحتوى لجميع العينات مع وجود نسبة قليلة جداً من شوارد الحديد الثلاثي باستثناء الطبخة B1.  
أما بالنسبة لاختبار الانحلال فقد حققت مضغوطات الشركات A و B فقط الشروط الدستورية، في حين فشلت مضغوطات الشركة C في الانحلال، ولم تبدّ كبسولات الشركة D أي خواص معدلة التحرر.

### التوصيات:

- ◀ ضرورة وجود تعريفاً واضحاً للمكملات الغذائية من قبل الـ FDA وتحديد كلاً من التركيز الوقائي والتركيز العلاجي لهذه المكملات.
- ◀ ضرورة إلزام وزارة الصحة للشركات الوطنية بإجراء اختبارات مراقبة الجودة للمكملات الغذائية لضمان فعالية وأمان هذه المستحضرات.
- ◀ دراسة تأثير الرطوبة الساحلية على المستحضرات الحاوية على الحديد.
- ◀ العمل على التزام الصيداللة بشروط حفظ وتخزين مكملات الحديد والتي قد تؤثر بشكل كبير على المحتوى من المادة الفعالة.

## Reference

- ABBOOD, A. 2017. Stability-indicating method for pentoxifylline assay in pharmaceutical dosage forms. *Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series*, 39.
- ABBOOD, A. 2018. Determination of phenolic content and antioxidant activity of some cosmetic creams available in Syrian market. *J. Chem. Pharm. Sci*, 11, 280-283.
- ABBOOD, A. & ALDIAB, D. 2017. HPLC determination of caffeine in some beverages and pharmaceutical dosage forms available in Syrian market. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 3, 1174-1179.
- ABBOOD, A., IBRAHIM, W. & FADEL, H. 2016. Study the Effect of Storage on Doxycycline Release from Hard Gelatin Capsules. *Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series*, 37.
- ABBOOD, A. & LAYKA, R. 2017. Weight and content uniformity Study of captopril half-tablets. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 10, 1621-1626.
- ABBOUD, A., ALDIAB, D. & ODAIMA, L. 2016. Influence of Some Home Preparation and Storage Conditions on Ascorbic Acid Content of Infant Formula. *Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series*, 37.



- ABBOUD, A. & MTAWEG, A. 2013. Content control of some commercial products containing amino acid available in the local market. *Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series*, 35.
- BANNERMAN, J., CAMPBELL, N. R., HASINOFF, B. B. & VENKATARAM, S. 1996. The dissolution of iron from various commercial preparations. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 71, 129-133.
- BARRAGÁN-IBAÑEZ, G., SANTOYO-SÁNCHEZ, A. & RAMOS-PEÑAFIEL, C. O. 2016. Iron deficiency anaemia. *Revista Médica del Hospital General de México*, 79, 88-97.
- BLEZEK, C. E., LACH, J. L. & GUILLORY, J. K. 1970. Some dissolution aspects of ferrous sulfate tablets. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 27, 533-539.
- BORST, S. I. 1991. Comparative pH-gradient dissolution of several oral dosage forms of iron. *Drug development and industrial pharmacy*, 17, 2333-2339.
- BUERKLI, S., SALVIONI, L., KOLLER, N., ZEDER, C., TELES, M. J., PORTO, G., HABERMANN, J. H., DUBACH, I. L., VALLELIAN, F. & FREY, B. M. 2022. The effect of a natural polyphenol supplement on iron absorption in adults with hereditary hemochromatosis. *European Journal of Nutrition*, 1-11.
- CAMASCHELLA, C., PAGANI, A., NAI, A. & SILVESTRI, L. 2016. The mutual control of iron and erythropoiesis. *International journal of laboratory hematology*, 38, 20-26.
- COMMISSION, B. P. & OFFICE, S. 2011. *British Pharmacopoeia 2012*, Stationery Office.
- COUNCIL OF, E., EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF, M. & HEALTHCARE 2013. *European pharmacopoeia 8.0 : published in accordance with the Convention on the elaboration of a European Pharmacopoeia*, Strasbourg, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Council of Europe.
- CRYSTAL, G. J. & PAGEL, P. S. 2020. The Physiology of Oxygen Transport by the Cardiovascular System: Evolution of Knowledge. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 34, 1142-1151.
- EMS, T., ST LUCIA, K. & HUECKER, M. R. 2022. Biochemistry, iron absorption. *StatPearls [internet]*. StatPearls Publishing.
- FITZPATRICK, S., MCCABE, J. F., PETTS, C. R. & BOOTH, S. W. 2002. Effect of moisture on polyvinylpyrrolidone in accelerated stability testing. *International Journal of Pharmaceutics*, 246, 143-151.
- GAUR, K., PÉREZ OTERO, S. C., BENJAMÍN-RIVERA, J. A., RODRÍGUEZ, I., LOZA-ROSAS, S. A., VÁZQUEZ SALGADO, A. M., AKAM, E. A., HERNÁNDEZ-MATIAS, L., SHARMA, R. K. & ALICEA, N. 2021. Iron chelator transmetalative approach to inhibit human ribonucleotide reductase. *JACS Au*, 1, 865-878.
- GUPTA, C. 2014. Role of iron (Fe) in body. *IOSR Journal of Applied Chemistry*, 7, 38-46.
- HALA BARAKAT, D. F. S., MARAH MOHAMMED 2022. In-Vitro Bioequivalence of Amoxicillin and Clavulanic acid products available in Syrian market using Derivative Spectrophotometry. *Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series* Vol. (44) No. (6) 2022.
- HARVEY JR, A. E., SMART, J. A. & AMIS, E. S. 1955. Simultaneous spectrophotometric determination of iron (II) and total iron with 1, 10-phenanthroline. *Analytical Chemistry*, 27, 26-29.

- INSTITUTE OF MEDICINE PANEL ON, M. 2001. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2001 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.
- KENNETT, G. 2019. Time for change: stepping up the FDA's regulation of dietary supplements to promote consumer safety and awareness. *JL & Health*, 33, vii.
- MIDDLETON, E., NAGY, E. & MORRISON, A. 1966. Studies on the absorption of orally administered iron from sustained-release preparations. *New England Journal of Medicine*, 274, 136-139
- MOHAMMED, A. L. 2020. CAPSULES: TYPES, MANUFACTURING, FORMULATION, QUALITY CONTROL TESTS AND, PACKAGING AND STORAGE - A COMPREHENSIVE REVIEW. 6, 93-104.
- ORGANIZATION, W. H. 1991. The International pharmacopoeia= Pharmacopoea internationalis. Vol. 4, Tests, methods and general requirements: quality specifications for pharmaceutical substances, excipients and dosage forms. World Health Organization.
- ORGANIZATION, W. H. 2011. Revision of monograph on tablets. *Final Text for Addition to The International Pharmacopoeia*.
- PAUL, S. & SUN, C. C. 2018. Systematic evaluation of common lubricants for optimal use in tablet formulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 117, 118-127.
- PHARMACOPEIA, U. The United States Pharmacopoeia, USP 40/The National Formulary, NF 35. Rockville, MD: US Pharmacopoeial Convention, 2017.
- PISKIN, E., CIANCIOSI, D., GULEC, S., TOMAS, M. & CAPANOGLU, E. 2022. Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. *ACS omega*, 7, 20441-20456.
- PYENSON, H. & TRACY, P. 1945 .A 1, 10—phenanthroline method for the determination of iron in powdered milk. *Journal of dairy science*, 28, 401-412.
- RAYMOND, C., SHESKEY, P. J. & QUINN, M. E. 2009. Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition. Pharmaceutical Press London.
- RISHI ,G. & SUBRAMANIAM, V. N. 2017. The relationship between systemic iron homeostasis and erythropoiesis. *Bioscience reports*, 37.
- TIWARI, A. K. M., MAHDI, A. A., CHANDYAN, S., ZAHRA, F., GODBOLE, M. M., JAISWAR, S. P., SRIVASTAVA, V. K. & NEGI, M. P. S. 2011 .Oral iron supplementation leads to oxidative imbalance in anemic women: a prospective study. *Clinical Nutrition*, 30, 188-193.
- UNITED STATES PHARMACOPEIAL, C. 2009. *USP 32 NF 27 : United States pharmacopoeia [and] national formulary. Supplement 1*, Rockville, MD, United States Pharmacopoeial Convention.
- UNITED STATES PHARMACOPEIAL, C. 2013. *The United States pharmacopoeia. 37th revision : the national formulary. 32nd ed*, Rockville, United States Pharmacopoeial Convention.
- WAN, D., WU, Q., NI, H., LIU, G., RUAN, Z. & YIN, Y. 2019. Treatments for iron deficiency (ID): prospective organic iron fortification. *Current pharmaceutical design*, 25, 325-332.
- WICIŃSKI, M., LICZNER, G., CADELSKI, K., KOŁNIERZAK, T., NOWACZEWSKA, M. & MALINOWSKI, B. 2020. Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics—Better Treatment? *Nutrients*, 12, 1784.

- YOUSAF, A. M., NAHEED, F., SHAHZAD, Y., HUSSAIN, T. & MAHMOOD, T. 2019. Influence of sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and crospovidone on disintegration and dissolution of stevia-loaded tablets. *Polymers in Medicine*, 49, 19-26.
- ZARIWALA, M. G., SOMAVARAPU, S., FARNAUD, S. & RENSHAW, D. 2013. Comparison study of oral iron preparations using a human intestinal model. *Scientia pharmaceutica*, 81, 1123-1140.
- ZARMPPI, P., FLANAGAN, T., MEEHAN, E., MANN, J. & FOTAKI, N. 2020. Impact of magnesium stearate presence and variability on drug apparent solubility based on drug physicochemical properties. *The AAPS journal*, 22, 1-18.
- ZHANG, C. 2015. Involvement of Iron-Containing Proteins in Genome Integrity in Arabidopsis Thaliana. *Genome Integrity*, 6.
- ZHANG, Y. Y., STOCKMANN, R., NG, K. & AJLOUNI, S. 2022. Revisiting phytate-element interactions: implications for iron, zinc and calcium bioavailability, with emphasis on legumes. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62, 1696-1712.
- ZREKAH, G., ALDIAB, D. & ABOUD, A. 2015. Determination of Protein and fat oxidation levels in imported infant formula available in Syria. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci*, 8, 169-172.