

## ***In-Vitro* Bioequivalence of Some Aspirin Pharmaceutical Forms Available in Syrian Market**

**Dr. Hala Barakat** \*  
**Dr. Nisrin Kaddar** \*\*  
**Ahmed Rihawi** \*\*\*

(Received 2 / 8 / 2023. Accepted 11 / 9 / 2023)

### □ ABSTRACT □

Aspirin is marketed by Bayer as a brand drug with a high cost. Many Aspirin generic drugs are available in Syrian pharmaceutical market with a low price. For the possibility of interchangeability between them, a bioequivalence test must be evaluated, which is a prerequisite for switching between a brand and a generic drug, whether *in vivo* or *in vitro*. Because of the ethical aspect and the too high cost of *in vivo* studies, the concept of IVIVC (*In Vitro- In Vivo* Correlation) is resorted to, which allows to study of only drugs that achieve it only *in vitro*, including aspirin. This study aims to evaluate the *in vitro* bioequivalence of aspirin tablets and capsules available in Syrian market. Quality control tests (weight and content uniformity, mechanical resistance, disintegration time), and dissolution test for tablets (A, B, C) were performed and compared with the brand drug (P). Weight, content uniformity and dissolution tests for capsules (D, E) were performed, and compared between them. The dissolution profiles were compared using of similarity and difference factor ( $f_1$  &  $f_2$ ). All batches achieved the test of uniformity of (weight and content), friability and disintegration time values were agreed with the pharmacopoeia requirements. for the dissolution test, all tablets released more than 75% in 90 minutes. for capsules only the D2 released more than 80 % in 90 min. By calculating ( $f_1$  &  $f_2$ ), it was found that all tablets were not bioequivalent to the brand drug and cannot interchangeable with it.

**Keywords:** Generic drugs, *in vitro* bioequivalence, Aspirin, dissolution test, similarity factor, difference factor, IVIVC.

**Copyright**



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

\*Assistant Professor - Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Control - Faculty of Pharmacy - Al-Sham Private University - Lattakia - Syria

\*\*Assistant Professor - Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology - Faculty of Pharmacy - Tishreen University - Lattakia - Syria

\*\*\*Master's student - Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Control - Faculty of Pharmacy - Tishreen University - Lattakia - Syria ahmed.rihawi80@tishreen.edu.sy

## التكافؤ الحيوي في الزجاج لبعض أشكال الأسبرين الصيدلانية المتوفرة في السوق السورية

د. هلا بركات \*

د. نسرين قدار \*\*

احمد محمد ربحاوي \*\*\*

(تاريخ الإيداع 2 / 8 / 2023. قبل للنشر في 11 / 9 / 2023)

### □ ملخص □

يُسوق الأسبرين من قبل شركة باير Bayer كدواء أصيل ذو تكلفة عالية، وينتشر له في السوق الدوائية السورية العديد من الأدوية الجنيسة بسعر منخفض. لإمكانية الاستبدال فيما بينها لابد من اجراء اختبار التكافؤ الحيوي الذي يعد شرطاً أساسياً للتبديل بين الدواء الأصيل والجنيس، سواء في الجسم الحي أو في الزجاج. وبسبب الجانب الأخلاقي والتكلفة الباهظة للدراسات في الجسم الحي يتم اللجوء إلى مفهوم (In Vitro- In Vivo Correlation) IVIVC والذي يسمح بدراسة الأدوية المحققة لتلك العلاقة في الزجاج فقط ومنها الأسبرين. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التكافؤ الحيوي في الزجاج لمضغوطات وكبسولات الأسبرين المتوفرة في السوق السورية. تم إجراء اختبارات (تجانس الوزن والمحتوى، المقاومة الميكانيكية، زمن التفنت) والانحلال للمضغوطات (A، B، C) ومقارنتها مع الدواء الأصيل (P)، وتم إجراء اختبارات (تجانس الوزن والمحتوى) والانحلال للكبسولات (D، E) والمقارنة فيما بينها، وتمت مقارنة نتائج الانحلال باستخدام معاملي التشابه والاختلاف. حققت جميع المستحضرات اختبار تجانس الوزن والمحتوى وتوافقت قيم الهشاشية وزمن التفنت مع المتطلبات الدستورية. بالنسبة لاختبار الانحلال، حررت جميع المضغوطات نسبة أكثر من 75 % من الأسبرين، أما الكبسولات فقط الشركة D2 حررت نسبة أكثر من 80 %. وبحساب معاملات التشابه والاختلاف تبين أن جميع المضغوطات لم تكن متكافئة حيويًا مع الدواء الأصيل ولا تستبدل معه.

**الكلمات المفتاحية:** الأدوية الجنيسة، التكافؤ الحيوي في الزجاج، الأسبرين، اختبار الانحلال، معامل التشابه، معامل الاختلاف، IVIVC.

حقوق النشر : مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص  CC BY-NC-SA 04

\* مدرّسة - قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - جامعة الشام الخاصة - اللاذقية - سورية  
\*\* مدرّسة - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية  
\*\*\* طالب ماجستير - قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

ahmed.rihawi80@tishreen.edu.sy

**مقدمة:**

يعرّف التكافؤ الحيوي (BE) Bioequivalence بعدم وجود اختلاف كبير في معدل ومدى توافر المادة الفعالة من مكافئين صيدلانيين في موقع التأثير عند إعطائهما بنفس الجرعة والشروط. وبما أنّ (BE) هو حجر أساس للموافقة على الأدوية الجينية فهو استراتيجية لإدخال المعادلات الجينية للأدوية المبتكرة ذات العلامة التجارية<sup>(1)</sup>، والتي تعرف بالدواء الأصيل وي طرح في السوق الدوائية من قبل الشركة التي تملك الحق الحصري بتصنيعه وبيعته حتى انتهاء فترة صلاحية براءة الاختراع<sup>(2)</sup>، بينما الأدوية الجينية تُعرّف بأنها أدوية مصنعة من قبل شركة دوائية وتملك نفس المادة الفعالة، والشكل الصيدلاني، وطريقة الإعطاء، وتستخدم بعد انتهاء صلاحية براءة اختراع الدواء الأصيل<sup>(3)</sup>. يمكن تقييم التكافؤ الحيوي للأدوية الجينية بعدة طرق منها دراسة الانحلال في الزجاج والذي يعتبر بديل لدراسات التكافؤ الحيوي في الجسم الحي في حالة إثبات علاقة في الزجاج - في الجسم الحي (In Vitro- in Vivo correlation) (IVIVC) للمنتج الدوائي و / أو استخدام نهج نظام التصنيف الصيدلاني الحيوي (BCS)<sup>(1, 4)</sup>. تُعرّف FDA الـ (IVIVC) بأنه: "نموذج رياضي تنبؤي يصف العلاقة بين خاصية في الزجاج لشكل صيدلاني عن طريق الفم (عادةً معدل أو مدى انحلال الدواء أو تحرره) والاستجابة في الجسم الحي مثل (تركيز الدواء في الدم أو الكمية الممتصة)<sup>(5)</sup>. يمكن التنبؤ بإنشاء علاقة (IVIVC) لمادة دوائية اعتماداً على (BCS) الذي يصنف المواد الدوائية إلى 4 فئات وهي: الفئة (1: انحلالية عالية ونفوذية عالية) والفئة (2: انحلالية منخفضة ونفوذية عالية) والفئة (3: انحلالية عالية ونفوذية منخفضة) والفئة (4: انحلالية منخفضة ونفوذية منخفضة)، وبما أنّ الانحلالية هي الخطوة المحددة لمعدل الامتصاص، لذلك من المتوقع إنشاء علاقة (IVIVC) لأدوية الفئة 2<sup>(5)</sup>. ينتمي الأسبرين إلى الفئة 2 وقد تم اثبات وجود علاقة IVIVC في الدراسات المرجعية<sup>(6, 7)</sup>، أي يمكن اعتماد اختبار الانحلال لتقييم التكافؤ الحيوي للمنتجات المتوفرة منه في السوق السورية، التي تنتشر فيها الأدوية الجينية المختلفة بشكل كبير وقد تبين من عدة دراسات أُجريت على بعضها عدم وجود تكافؤ حيوي بينها وبين الدواء الأصيل، فعلى سبيل المثال أظهرت دراسة أُجريت على مضغوطات الوارفارين ذي الهامش العلاجي الضيق غياب التكافؤ الحيوي بين طبخات الشركات الواحدة وبين الشركات فيما بينها ومع الدواء الأصيل<sup>(8)</sup>. وكذلك الأمر فيما يتعلق بالدراسات التي أُجريت على مضغوطات الإبتوريكوكسيب والأوغمنتين والباراسيتامول<sup>(9-11)</sup>، مما يبين أهمية إجراء دراسات التكافؤ الحيوي لجميع الشركات الجينية بشكل دوري ومستمر ومقارنتها مع الدواء الأصيل نظراً لأهمية توافرها بجودة عالية لإعطاء التأثير العلاجي المطلوب. ينتمي الأسبرين إلى زمرة مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية، ويعتبر الدواء الأكثر استخداماً في العالم في المعالجة والوقاية من الأمراض القلبية والأوعية الدموية Cardiovascular diseases إضافة إلى علاج التهاب العظام والمفصل العظمي Osteoarthritis<sup>(12, 13)</sup>. يتوفر الأسبرين بأشكال صيدلانية عديدة منها أشكال معدلة التحرر (مضغوطات، وكبسولات)<sup>(14)</sup>، ونظراً لاستخدامه بشكل كبير فلا بد من مراقبة الأشكال التجارية المسوّقة منه والتحقق من مطابقتها للمواصفات الدستورية ومواصفات الدواء الأصيل.

**أهمية البحث وأهدافه:**

تأتي أهمية هذا البحث من ضرورة إجراء دراسات التكافؤ الحيوي للأدوية الجينية المصنّعة بعد انتهاء فترة براءة الاختراع للدواء الأصيل. يعد الأسبرين من أشهر وأكثر الأدوية استخداماً في العلاج والوقاية من الأمراض القلبية

والوعائية، ولقد تم تصنيعه تحت أسماء تجارية وأشكال صيدلانية مختلفة لشركات جنيصة متعددة في السوق المحلية السورية، وبالتالي من الضروري إجراء اختبارات التكافؤ الحيوي في الزجاج لهذه الأدوية الجنيصة مع الدواء الأصلي لمعرفة مدى مطابقتها وإمكانية الاستبدال فيما بينها، ودراسة مدى التزام شركات الأدوية بالموصفات الدستورية المطلوبة والكشف عن مشاكل الصياغة إن وجدت، علماً أنّ هذا الاختبار غير مفروض من قبل وزارة الصحة كشرط من شروط ترخيص الدواء.

**يهدف هذا البحث** إلى تقييم التكافؤ الحيوي في الزجاج لبعض أشكال الأسبرين الصيدلانية لعدة شركات محلية متوفرة في السوق السورية، وذلك لعينات عائدة لطبختين من ثلاث شركات ذات شكل صيدلاني مضغوطات ملبسة معوياً ومقارنتها مع الدواء الأصلي العائد للشركة الألمانية Bayer والمسوّق تحت الاسم التجاري Aspirin Low Dose Regimen (81mg)، بالإضافة لطبختين من شركتين محليتين ذات شكل صيدلاني كبسولات تحوي حبيبات ملبسة معوياً ومقارنتها فيما بينها فقط نتيجة عدم وجود شكل أصيل منه، كما يهدف البحث لإجراء اختبارات مراقبة الجودة الروتينية الأخرى.

## طرائق البحث ومواده:

### 1 المواد والأجهزة المستخدمة

تم استخدام الأجهزة المتوفرة في كلية الصيدلة في جامعة تشرين ومعلمي (ميغا فارما وزين فارما) الدوائيين والتي ورد ذكرها في الجدول (1)، كما تم استخدام بعض المواد التي ورد ذكرها في الجدول (2).

الجدول (1): الادوات والأجهزة المستخدمة في البحث

الأجهزة والأدوات	الطرز
بوالين معايرة volumetric flasks سعة (1000/100/10)	-----
ماصّات معايرة سعة 10 مل	-----
مراشح سيللوز	-----
مراشح ميكرونية بلاستيكية	-----
ميكروبيبيت Micropipett	-----
ميزان حساس Sensitive Balance	(Precisa XB220A/Germany)
جهاز اختبار قساوة المضغوطات	(Erweka TBH200/Germany)
جهاز اختبار الهشاشية	(Logan instruments crop/Germany)
جهاز فحص التفقت	(Erweka ZT-52/Germany)
جهاز فحص الانحلال	Erweka DT600/Germany
مقياس الطيف الضوئي	Spectrophotometer EQ-QC-SL54 (Shimadzu)
مقياس pH	(Hash, Sension 3)
أنابيب زجاجية، ماصّات معايرة سعة 5 مل، بياشر	-----

الجدول (2): المواد المستخدمة في البحث

الشركة	المادة
UniPharma Company	أسبرين عياري standard Aspirin
-----	ماء مقطر حديثاً
-----	كحول إيثيلي 96%
ShamLap- Syria	حمض كلور الماء
Eurolab – Belgium	هيدروكسيد الصوديوم NaOH
India	فوسفات أحادية البوتاسيوم Potassium dihydrogen orthophosphate dehydrate

تم الحصول على العينات المدروسة من بعض الصيدليات المحلية، تعود هذه العينات لخمس شركات مختلفة وطبختين مختلفتين لكل منها جميعها بعيار 81 ملغ، كما تم الحصول على عينات الدواء الأصيل من شركة Bayer الألمانية. كانت العينات عبارة عن مضغوطات ملبسة معوياً بالنسبة للشركات (A و B و C)، أما الشركتين (D و E) فقد كانت كبسولات حاوية على حبيبات ملبسة معوياً. يلخص الجدول (3) العينات المدروسة والسواغات المصرح عنها من قبل الشركات.

الجدول (3): العينات المدروسة والسواغات المصرح عنها من قبل الشركات

السواغات المستخدمة	رمز الطبخة	رقم الطبخة	العيار (ملغ)	رمز الشركة
شمع الخرنوبيا - نشاء الذرة - ملون أصفر - أكسيد الحديد - هايبروميلوز - ميتا أكريليك أسيد وإيتيل أكريلات كوليوليمير - بولي سوربات - هيدروكسيد البوتاسيوم - مسحوق السيللوز - بروبيلين غليكول - shellac - لوريل سلفات الصوديوم - تري استين Triacetin - ثلاثي إيتيل سترات	P	-	81	الدواء الأصيل
لاكتوز - نشاء الذرة Maize starch - تالك - أفيسيل - إيروزيل - هيدروكسي بروبييل ميتيل سيللوز - ميتلن كلورايد - Acryl EZE	A1	1	81	A
	A2	2		
شمع الخرنوبيا - إيروزيل - هايبروميلوز فتالات - كربونات الصوديوم - شمعات الزنك - ثاني أكسيد التيتانيوم - لاکتوز - تري استين Triacetin	B1	1	81	B
	B2	2		
النواة: نشاء قبل التهام - ميكروكريستالين سيللوز - إيروزيل - شمعات المغنزيوم - غليسيريل احادي الشمعات - حمض الشمع - سيميبيكون طبقة التلبيس: حمض ميتا أكريليك بوليمير - بروبيلين غليكول - Shellac - ثلاثي إيتيل سترات - أكسيد الحديد - ملون أصفر وأحمر	C1	1	81	C
	C2	2		
لاكتوز - إيتيل سيللوز - ميتيل وبرورييل بارابين - أكسيد التيتان - سكروز - هيدروكسي بروبييل سيللوز - نشاء الذرة	D1	1	81	D
	D2	2		
غير مصرح عن السواغات المستخدمة	E1	1	81	E
	E2	2		

## 2 تحضير المحاليل والسلاسل العيارية

### 1-2 تحضير المحاليل

#### ❖ تحضير حمض كلور الماء (0.1 N)

تم تحضير محلول من حمض كلور الماء بإضافة (8.28 مل) من عبوته التجارية (تركيزه 37%، كثافته 1.19 غ/سم<sup>3</sup>، وزنه الجزيئي 36.46 غ/مول) إلى بالون معايرة (سعة 1000 مل) يحوي كمية من الماء المقطر، وبعد المزج الجيد تم إكمال الحجم حتى خط العيار بالماء المقطر.

#### ❖ تحضير محلول الوقاء الفوسفاتي بدرجة pH = 6.8 تركيزه (0.2 M)

تم التحضير حسب الدستور الأمريكي وفق الخطوات التالية:<sup>(15)</sup>

- تم حل 27.22 غ من الفوسفات أحادية البوتاسيوم في بالون معايرة سعة 1000 مل يحوي 750 مل من الماء المقطر، ثم الإكمال بعد المزج إلى خط العيار للحصول على محلول فوسفات أحادية البوتاسيوم 0.2M.
- تم تحضير محلول هيدروكسيد الصوديوم (0.2 N) NaOH بحل 8 غ من هيدروكسيد الصوديوم في بالون معايرة سعة 1000 مل يحوي كمية مناسبة من الماء المقطر ثم أكمل الحجم بعد الحل والمزج حتى خط العيار.
- وُضع 50 مل من محلول فوسفات أحادية البوتاسيوم 0.2 M في بالون سعة 200 مل، ثم أُضيف 22.4 مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم 0.2 N وأكمل الحجم بالماء المقطر بعد المزج حتى خط العيار.

### 2-2 تحضير السلاسل العيارية

#### ❖ تحضير السلسلة العيارية للأسبرين في وسط /إيثانول + ماء مقطر/ نسبة (1/1)

بدايةً تم تحضير محلول أم للأسبرين بتركيز 200 ملغ/ 100 مل في وسط /إيثانول + ماء مقطر/، وحُضرت انطلاقاً منه التراكيز التالية (0.05، 0.06، 0.07، 0.08، 0.1) ملغ/ 1 مل. قيسمت امتصاصية هذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة الامتصاص الأعظمي 276 نانومتر. تم تحضير هذه السلسلة العيارية من أجل اختبار تجانس الوحدات الجرعية للمضغوطات.

#### ❖ تحضير السلسلة العيارية في الوسط الحمضي (0.1 N)

تم حل 50 ملغ من الأسبرين في حمض كلور الماء (0.1 N) ضمن بالون معايرة سعة 100 مل، وإكماله بوسط الحمض بعد المزج حتى خط العيار، وحضرت انطلاقاً منه تراكيز السلسلة العيارية التالية (0.02، 0.03، 0.04، 0.05، 0.06، 0.08، 0.1) ملغ/ 1 مل. قيسمت امتصاصية هذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة الامتصاص الأعظمي 276 نانومتر، ورُسم الخط البياني للتراكيز بدلالة الامتصاصية الموضح في الشكل (1). تم تحضير هذه السلسلة العيارية من أجل اختبار الانحلال.

#### ❖ تحضير السلسلة العيارية في الوقاء الفوسفاتي (pH = 6.8) تركيزه (0.2 M)

تم حل 200 ملغ من الأسبرين في وسط فوسفات (pH= 6.8) ضمن بالون معايرة سعة 100 مل، وإكماله بالوقاء الفوسفاتي بعد المزج حتى خط العيار، وحضرت انطلاقاً منه تراكيز السلسلة العيارية التالية (0.03، 0.04، 0.05، 0.06، 0.07، 0.08، 0.1) ملغ/ 1 مل. قيسمت امتصاصية هذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة الامتصاص الأعظمي 265 نانومتر، ورُسم الخط البياني للتراكيز بدلالة الامتصاصية الموضح في الشكل (2). تم تحضير هذه السلسلة العيارية من أجل اختبار الانحلال واختبار تجانس المحتوى للكبسولات.

### 2-3 تحضير العينات التجارية

سُحقت المضغوطات التجارية كلٌّ على حدى ونُقلت إلى بالون معايرة سعة 100 مل وحُلت بالوسط /إيتانول +ماء مقطر/، ثم رُشحت العينة وأُخذ 1 مل منها ومُددت في بالون معايرة سعة 10 مل باستخدام الوسط ذاته. حُضرت العينات التجارية من أجل اختبار تجانس الوحدات الجرعية. بالنسبة للكبسولات تم تفرغ محتوى الكبسولة من محتواها وإجراء نفس الخطوات السابقة لكن حُلت باستخدام الوقاء الفوسفاتي.

### 3 الاختبارات المنجزة على مضغوطات وكبسولات الأسبرين المستخدمة في الدراسة:

#### 3-1 اختبار تجانس الوزن Weight uniformity:

أجري الاختبار دستورياً على 20 مضغوة تم اختيارها عشوائياً من كل طبخة، حيث وُزنت كل مضغوة إفرادياً باستخدام ميزان حساس. ثم تم حساب الوزن الوسطي لهذه المضغوطات، وحُسب انحراف وزنها عن الوزن الوسطي من خلال تطبيق العلاقة التالية:

$$\text{الانحراف عن الوزن الوسطي (\%)} = \left( \frac{\text{الوزن الإفرادي للمضغوة}}{\text{محتوى - الوزن الوسطي}} / \frac{\text{الوزن الوسطي}}{100} \right) * 100$$

بالنسبة للكبسولات أُجري الاختبار دستورياً على 20 كبسولة تم اختيارها عشوائياً من كل طبخة، حيث وُزنت كل كبسولة إفرادياً ثم وُزنت القشرة بعد إفراغ محتواها كاملاً باستخدام ميزان حساس، وحُسب وزن المحتوى بالطرح. ثم تم حساب الوزن الوسطي لهذه الكبسولات، وحُسب انحراف وزنها عن الوزن الوسطي من خلال تطبيق العلاقة السابقة.

#### 3-2 اختبار تجانس الوحدات الجرعية Content uniformity:

أجري الاختبار دستورياً على 10 مضغوطات وكبسولات من كل طبخة من الدواء الأصيل والأدوية الجنيسة تم اختيارها عشوائياً، حيث تم بدايةً تحديد محتواها من المادة الفعالة وحساب المتوسط الحسابي للنسب المئوية العشرة والانحراف المعياري، تقبل المضغوطات إذا تراوح محتواها من (95.0-105.0) %، والكبسولات بين (93.0-107.0) % تبعاً للدستور الأمريكي 2020 (USP 43)<sup>(15)</sup>، ثم تم حساب قيمة (AV) (Acceptance Value) وتعتبر الطبخة مقبولة دستورياً إذا كانت قيمة (AV) أقل من 15.

#### 3-3 اختبار الهشاشية Friability test:

أجري هذا الاختبار تبعاً لدستور الأدوية الأمريكي بوزن عدد من المضغوطات من كل طبخة من مضغوطات الأسبرين، ثم وضعها في جهاز الهشاشية بعد إزالة الغبار عنها في حال وجوده، وإخضاعها لـ 25 دورة في الدقيقة لمدة 4 دقائق، ومن ثم وزنها ثانية بعد إزالة الغبار عنها، وحساب النسبة المئوية للفقد وفقاً للعلاقة التالية:

$$F = [(W1 - W2)/W1] * 100$$

حيث W1: وزن المضغوطات قبل الاختبار.

W2: وزن المضغوطات بعد الاختبار. يجب ألا تتجاوز النسبة المئوية للفقد (F) 1 %<sup>(15)</sup>.

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

تم إجراء الاختبار باستخدام جهاز Erweka TBH200/Germany على 10 مضغوطات من كل طبخة من مضغوطات الشركات المدروسة، حيث تم وضع كل مضغوة على حدى في الجهاز وقياس مقدار مقاومتها للكسر، وحساب القساوة الوسطية للمضغوطات مقدرةً بالكيلو باسكال ± الانحراف المعياري.

**3-5 اختبار زمن التفكك Disintegration Time:**

أجري الاختبار على 6 مضغوطات من كل طبخة مدروسة من الدواء الأصيل والأدوية الجنيصة من المضغوطات، باستخدام وسط من حمض كلور الماء لمدة ساعتين ثم بوسط الوقاء مدة ساعة حسب دستور الأدوية الأمريكي، حيث تم تعبئة الوعاء بـ 900 مل من كل وسط على حدى وضبط درجة الحرارة  $37 \pm 0.5$  °م وحساب الزمن اللازم لتفتت كامل المضغوطة دون أن يبقى أي جزء منها<sup>(15)</sup>.

**3-6 اختبار الانحلال Dissolution Test:**

تم إجراء الاختبار وفقاً لدستور الأدوية الأمريكي (USP 43)<sup>(15)</sup>، على 6 عينات من كل طبخة من الشركات المحلية المدروسة والدواء الأصيل، باستخدام جهاز المجداف (USP apparatus 2) paddle للمضغوطات وجهاز السلة الدوّارة (USP apparatus 1) basket للكبسولات، حيث وضعت كل عينة على حدى ضمن حوجلة تحوي 900 مل حمض كلور الماء لمدة ساعتين ثم ضمن الوقاء الفوسفاتي pH= 6.8 لمدة ساعة ونصف، وطُبقت الشروط التالية:

1. سرعة الجهاز (75 rpm) للمجداف و(100 rpm) للسلة الدوّارة
2. درجة الحرارة 37°م
3. المدة 2 ساعة للوسط الحمضي ثم 90 دقيقة في وسط الوقاء

ليتم بعد ذلك سحب عينات بحجم 5 مل من كل حوجلة، وبفاصل زمني 2 ساعة بالنسبة للوسط الحمضي، أما وسط الوقاء بفاصل زمنية (15، 30، 45، 60، 75، 90) دقيقة، والتعويض بحجم مماثل 5 مل من الوقاء الفوسفاتي النقي للمحافظة على حجم ثابت للوسط. ثم رُشحت العينات المسحوبة باستخدام مرشح ميكرونية (0.45 ميكرون)، وقيست الامتصاصية باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 276 نانومتر للوسط الحمضي، و265 نانومتر لوسط وقاء الفوسفات، ثم حُسبت التراكيز المنحلة من الدواء في كل فاصل زمني، ورُسمت منحنيات الانحلال لكل من الدواء الأصيل ولكل طبخة من الأدوية الجنيصة المدروسة، وتم حساب قيم معاملي الاختلاف f1 (العلاقة 1) والتشابه f2 (العلاقة 2).

$$f1 = \left\{ \frac{[\sum_{t=1}^n |RT - Tt|]}{[\sum_{t=1}^n RT]} \right\} * 100 \quad \text{العلاقة 1}$$

$$f2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n |RT - Tt| \right]^2 \right\}^{-0.5} * 100 \quad \text{العلاقة 2}$$

حيث: n: عدد النقاط الزمنية

RT: قيمة الانحلال للمنتج المرجعي reference عند الزمن t

Tt: قيمة الانحلال للمنتج المدروس test عند الزمن t

نقول أنّ المستحضرين (المرجعي والمُختبر) متشابهين عندما تكون قيمة f1 بين (0 - 15) وقيمة f2 بين (50 - 100)<sup>(16,17)</sup>.

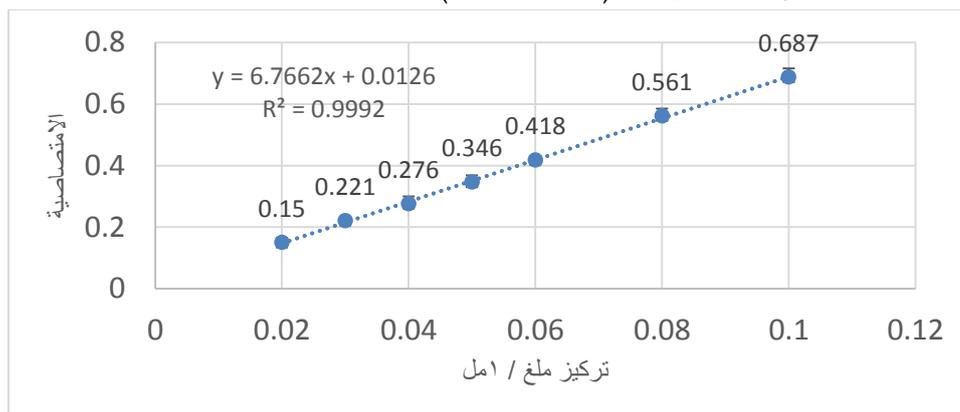
## النتائج والمناقشة

## 1- السلاسل العيارية:

حضرت السلسلة العيارية في وسط حمض كلور الماء (0.1N) كما ورد سابقاً وقيست الامتصاصية عند طول الموجة 276 نانومتر، ورسم الخط البياني للامتصاصية بدلالة التراكيز فتم الحصول على خط مستقيم له المعادلة التالية:

$$Y = 6.8473 X + 0.0071$$

يبين الشكل (1) الخط البياني للسلسلة العيارية في وسط الحمضي، حيث كانت السلسلة خطية ضمن مجال القيم المدروسة، ومعامل التحديد أقرب ما يمكن للـ 1 ( $R^2 = 0.9993$ ).

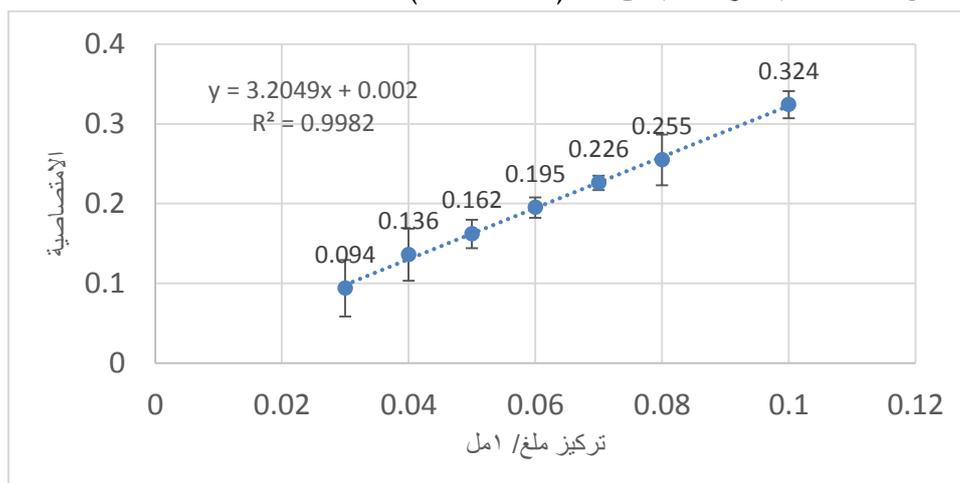


الشكل (1): السلسلة العيارية للأسبرين في الوسط الحمضي

كما حضرت السلسلة العيارية في الوقاء الفوسفاتي pH=6.8 كما ورد سابقاً وقيست الامتصاصية عند طول الموجة 265 نانومتر، ورسم الخط البياني للامتصاصية بدلالة التراكيز فتم الحصول على خط مستقيم له المعادلة التالية:

$$Y = 3.2206 X + 0.0009$$

يبين الشكل (2) الخط البياني للسلسلة العيارية في الوقاء الفوسفاتي pH=6.8، حيث كانت السلسلة خطية ضمن مجال القيم المدروسة، ومعامل التحديد أقرب ما يمكن للـ 1 ( $R^2 = 0.999$ ).

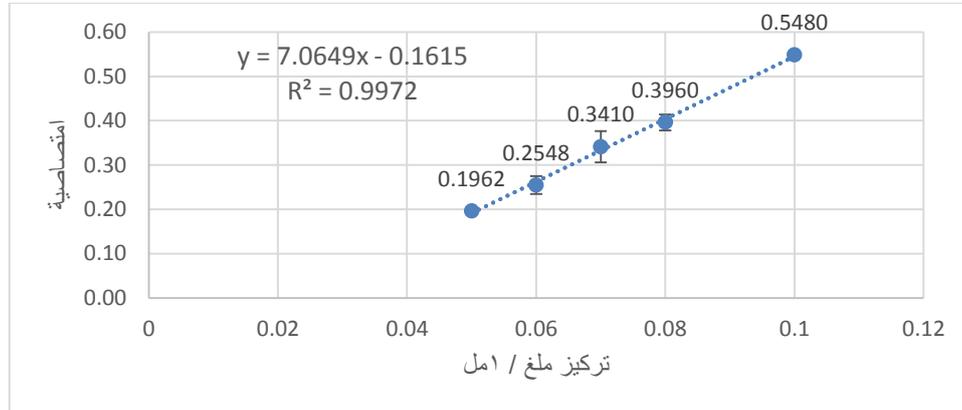


الشكل (2): السلسلة العيارية للأسبرين في الوقاء الفوسفاتي pH=6.8

كما حضرت السلسلة في وسط /إيثانول + ماء مقطر/ كما ورد سابقاً وقيست الامتصاصية عند طول الموجة 276 نانومتر، ورسم الخط البياني للامتصاصية بدلالة التراكيز فتم الحصول على خط مستقيم له المعادلة التالية:

$$Y = 7.0649 X - 0.1615$$

يبين الشكل (3) الخط البياني للسلسلة العيارية في وسط /إيثانول + ماء مقطر/، حيث كانت السلسلة خطية ضمن مجال القيم المدروسة، ومعامل التحديد أقرب ما يمكن لـ 1 ( $R^2 = 0.9972$ ).



الشكل (3): السلسلة العيارية للأسبرين في وسط /إيثانول + ماء مقطر/

## 2 اختبار تجانس الوزن وتجانس الوحدات الجرعية Weight Variation and Content :Uniformity

يبين الجدول (4) نتائج كل من اختبائي تجانس الوزن وتجانس الوحدات الجرعية لمضغوظات الشركات المدروسة بالمقارنة مع الدواء الأصيل.

الجدول (4): نتائج اختبار تجانس الوزن والمحتوى للشركات المدروسة والدواء الأصيل

الشركة	عيار المادة الفعالة ملغ	رقم الطبخة	الوزن الوسطي لـ 20 مضغوظة (ملغ)	أكبر انحراف عن الوزن الوسطي %	أصغر انحراف عن الوزن الوسطي %	قيمة AV
P	81	-	104.1	4.626	-2.099	5.85
A	81	1	233.1	3.635	-5.416	4.50
		2	236.2	3.048	-3.302	3.80
B	81	1	226.1	3.242	-3.658	6.64
		2	225.7	6.879	-3.667	4.54
C	81	1	161.1	2.633	-1.527	5.64
		2	157.0	2.246	-4.443	4.66
D	81	1	260.17	2.896	-1.562	7.22
		2	257.65	2.738	-3.821	8.07
E	81	1	256.61	2.141	-2.964	7.22
		2	252.12	4.196	-5.640	9.89

## ❖ اختبار تجانس الوزن

يسمح دستور الأدوية الأوروبي بانحراف عن الوزن الوسطي للمضغوظة والكبسولات يختلف تبعاً لوزن المضغوظة ووزن محتوى الكبسولة، حيث تُعد المضغوظات والكبسولات متجانسة من حيث الوزن إذا تجاوزت مضغوظتان أو كبسولتان على الأكثر الانحراف المسموح به دستورياً، شرط ألا تتجاوز أي مضغوظة أو كبسولة ضعف هذا الانحراف، وبما أن الوزن الوسطي لمضغوظات الأسبرين أصغر من 250 ملغ، فإن الانحراف المسموح به دستورياً هو  $7.5 \pm \%$ ، أما الكبسولات كان الوزن الوسطي لمحتواها أصغر من 300 ملغ وبالتالي فإن الانحراف المسموح به دستورياً هو  $10 \pm \%$ ، وقد أظهرت جميع المضغوظات والكبسولات تجانساً في الوزن.

## ❖ اختبار تجانس الوحدات الجرعية

وفقاً للدستور الأمريكي يجب ألا تتجاوز قيمة AV الـ 15 وفي حال تجاوزت هذه القيمة يُعاد الاختبار على 20 عينة أخرى من الشكلين الصيدلانيين، وعندما يجب أن تكون قيمة AV أقل من 15 ومحتوى الـ 30 ضمن المجال من  $[0.75 M - 0.125 M]$ . حققت جميع الطبقات المدروسة قيماً للـ AV أقل من 15، وكان محتوى جميع المضغوظات ضمن المجال المقبول دستورياً وهو من (95.0-105.0) %، والكبسولات بين (93.0-107.0) % تبعاً للدستور الأمريكي، وتوافقت هذه النتائج مع نتائج اختبار تجانس الوزن.

### 3 اختبار الهشاشية والقساوة وزمن التففت Friability Test and Disintegration time and Hardness Test

تم توضيح نتائج اختبارات الهشاشية والقساوة وزمن التففت في الجدول (5) للمضغوظات المدروسة، علماً أن جميع المضغوظات أبدت مقاومة للوسط الحمضي لمدة ساعتين.

الجدول (5): قيم الهشاشية والقساوة وزمن تففت للمضغوظات مقارنة مع الدواء الأصيل

الشركة	العيار المعنون ملغ	رقم الطبخة	متوسط القساوة KPa $\pm$ SD	زمن التففت الوسطي (دقيقة) في الوقاء الفوسفاتي	الهشاشية نسبة الفقد (%)
P	81	-	0.43 $\pm$ 4.88	4 min – 16 sec	0.014
A	81	1	1.70 $\pm$ 16.16	13 min	0.016
		2	1.34 $\pm$ 11.64	14 min	0.006
B	81	1	1.80 $\pm$ 19.82	5 min – 50 sec	0.015
		2	1.57 $\pm$ 23.17	7 min – 23 sec	0.030
C	81	1	0.21 $\pm$ 5.63	10 min – 50 sec	0.004
		2	0.53 $\pm$ 5.35	8 min – 52 sec	0.012

## • اختبار الهشاشية

يلاحظ من النتائج أن قيم الهشاشية تراوحت بين (0.004-0.03) % لجميع المضغوظات المدروسة أي أقل من 1 % وبالتالي فهي مقبولة دستورياً.

## ❖ اختبار القساوة

أبدت معظم المضغوظات المدروسة قساوة جيدة، مما يزيد من قدرتها على مقاومة عمليات التوضيب والنقل، ولكن بالمقابل قد تؤثر القساوة العالية على زمن تففت المضغوظة. تراوحت قيم القساوة للمضغوظات بين 0.21 و 23.17 كيلو

باسكال (مضغوطات الطبخة B2)، بينما امتك الدواء الأصيل قساوة تبلغ 4.88 كيلو باسكال. نلاحظ اختلاف قيم القساوة بين مضغوطات الشركات المحلية وبين الشركة الأم وكذلك بين طبخات الشركة الواحدة، وقد تعود هذه الاختلافات إلى عدة عوامل أهمها (نوع وكمية السواغات المضافة للمضغوطات، بالإضافة إلى قوة الضغط المطبقة عند تصنيعها).

بالنسبة لمضغوطات الشركة B أبدت طبخاتها قيم القساوة الأعلى بين المضغوطات المدروسة، حيث لم تستخدم الشركة عامل رابط أثناء الصياغة، وبالتالي نتوقع تحضير الشركة لمستحضراتها باستخدام الضغط المباشر، وهكذا فإنه للحصول على قساوة جيدة يجب تطبيق قوة ضغط عالية حيث أشارت عدة دراسات مرجعية إلى أن زيادة قوة الضغط تؤدي لزيادة قساوة المضغوطات الناتجة<sup>(18،19)</sup>.

أما الشركة A فقد أبدت مضغوطاتها قساوة عالية ويمكن تفسير ذلك بزيادة كمية الأيسيل (عامل رابط ومفكك في نفس الوقت) وزيادته ستؤدي لزيادة القساوة للمضغوطة وهذا ما تم اثباته في دراسة أجريت من قبل (Yasmin et al., 2020) على مضغوطات الاسيكولوفيناك باستخدام تراكيز مختلفة من الأيسيل تمت ملاحظة أن زيادة التركيز أدى لزيادة قساوة المضغوطات الناتجة<sup>(20)</sup>. أما مضغوطات الشركة C أظهرت قيم قساوة الأقل بين الشركات يمكن تفسير ذلك باستخدام الأيسيل بتراكيز قليلة أو استخدامها لشمعات المغنيزيوم (عامل مزلق) بكمية عالية وهذا موافق لدراسة أجريت من قبل (Shah et al., 2017) عند دراسة تأثير تركيز شمعات المغنيزيوم على قساوة مضغوطات الأسبرين المحضرة حيث انخفضت قيمة قساوة تلك المضغوطات بزيادة تركيز شمعات المغنيزيوم<sup>(21)</sup>.

#### ❖ اختبار زمن التفتت

نلاحظ من الجدول (5) أن جميع المضغوطات حققت متطلبات دستور الأدوية الأميركي بالنسبة لزمن التفتت إذ قاومت الوسط الحمضي لمدة ساعتين وتفتتت في وسط الوقاء بزمن أقل من 60 دقيقة لجميع العينات على الرغم من أن بعضها أبدت قساوة عالية، فمثلاً أبدت مضغوطات الشركة A زمن تفتت عالي متناسب مع القساوة العالية قد يعود ذلك لوجود كمية أعلى من الهيبروميلوز (عامل رابط ومولد فيلم) في طبقة التلبس، وقد تم اثبات ذلك في عدة دراسات مرجعية في اليابان (Ishikawa et al., 2000) عند زيادة كمية الهايبروميلوز في صياغة مضغوطات نيفيديين زاد زمن تفتت المضغوطات الناتجة، أيضاً في تركيا (Ozdemir et al., 2011) درس تأثير مختلف عوامل الصياغة على مضغوطات الأسبرين الطافية فكان للهايبروميلوز تأثير على زمن التفتت الشكل الصيدلاني بحيث كلما زاد تركيزه زاد زمن التفتت<sup>(22،23)</sup>.

أما طبختي الشركة B رغم أنها أبدت قساوة عالية لكن زمن تفتتها كان الأقل بين الشركات يمكن تفسير ذلك باستخدام ايروزيل (عامل مفكك) كما أثبت ذلك (El-Gizawi et al., 2015) بأن زيادة كمية الايروزيل أدت لتسرع تفكك مضغوطات هيدروكلوريتازيد<sup>(24)</sup>.

بالمقابل رغم القساوة المنخفضة لمضغوطات الشركة C فقد حققت زمناً أطول للتفتت نسبياً، ويمكن تفسير ذلك باستخدام تركيز عالي من شمعات المغنيزيوم أدى لانخفاض قساوة مضغوطاتها (الجدول 5) وزيادة زمن تفتتها وهذا موافق لدراسة أجريت من قبل (Shah et al., 2017) عند دراسة تأثير زيادة تركيز شمعات المغنيزيوم على قساوة وزمن التفتت مضغوطات الأسبرين حيث انخفضت قيمة القساوة وزاد زمن تفتت هذه المضغوطات<sup>(21)</sup>.

## 4 اختبار الانحلال Dissolution Test:

## ❖ الوسط الحمضي:

تم اختبار 6 عينات من كل طبخة من المضغوطات والكبسولات كل على حدى للوسط الحمضي لمدة ساعتين وحررت نسباً من المادة الدوائية كما هو موضح في الجدول (6)، وتوافقت مع شرط الدستور الذي يسمح بتحرير نسبة أقل من (10 % من المحتوى المعنون).

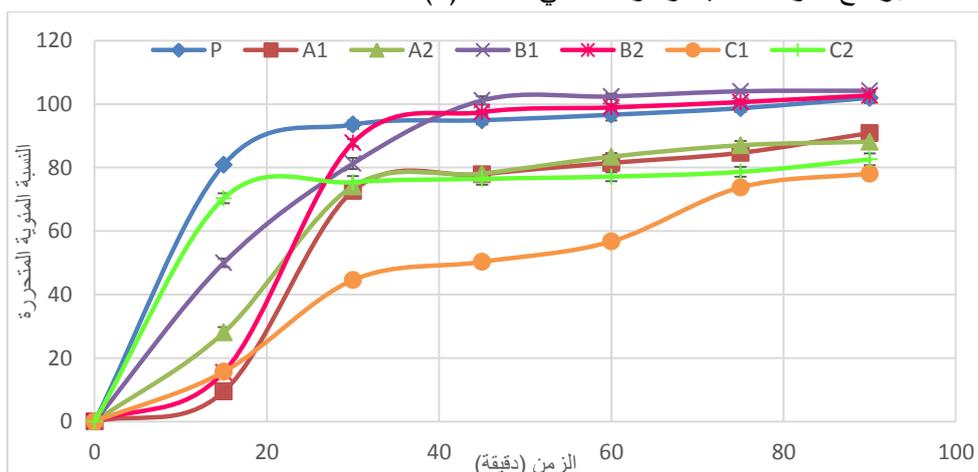
الجدول (6): يبين النسبة المئوية المتحررة من العينات المختبرة من المضغوطات والكبسولات

E2	E1	D2	D1	C2	C1	B2	B1	A2	A1	P	متوسط النسبة المئوية المتحررة
3.39	6.36	5.85	3.09	5.85	1.28	1.04	1.25	1.25	4.66	1.74	

## ❖ وسط الوقاء الفوسفاتي

## 1. بالنسبة للمضغوطات:

تم رسم منحنيات الانحلال خلال زمن 90 دقيقة ضمن الوقاء الفوسفاتي (نسبة الدواء المنحلة بدلالة الزمن) للمضغوطات المختبرة مع الدواء الأصيل والموضحة في الشكل (4).



الشكل (4): منحنيات الانحلال لمضغوطات الأسبرين المدروسة مع الأصيل ضمن الوقاء الفوسفاتي

حسب دستور الأدوية الأمريكي، يجب أن يتحرر 75 % من الكمية المعنونة على العبوة من الأسبرين خلال 90 دقيقة، تم استنتاج الزمن اللازم لتحرر الكمية المطلوبة دستورياً ونسبة تحرر الأسبرين من كل طبخة مدروسة خلال 90 دقيقة استناداً إلى الشكل (4) وتم توضيح ذلك ضمن الجدول (7).

الجدول (7): نسبة تحرر الأسبرين بعد 90 دقيقة من المضغوطات المدروسة

النتيجة	زمن تحرر النسبة 75%	نسبة التحرر بعد 90 دقيقة (%)	رقم الطبخة	العينة
مقبولة	80 % - 15 دقيقة	101.95		P
مقبولة	72 % - 30 دقيقة	90.89	1	A
مقبولة	74 % - 30 دقيقة	88.15	2	

مقبولة	81 % - 30 دقيقة	104.22	1	B
مقبولة	87 % - 30 دقيقة	102.77	2	
مقبولة	78 % - 90 دقيقة	78.13	1	C
مقبولة	75 % - 30 دقيقة	82.58	2	

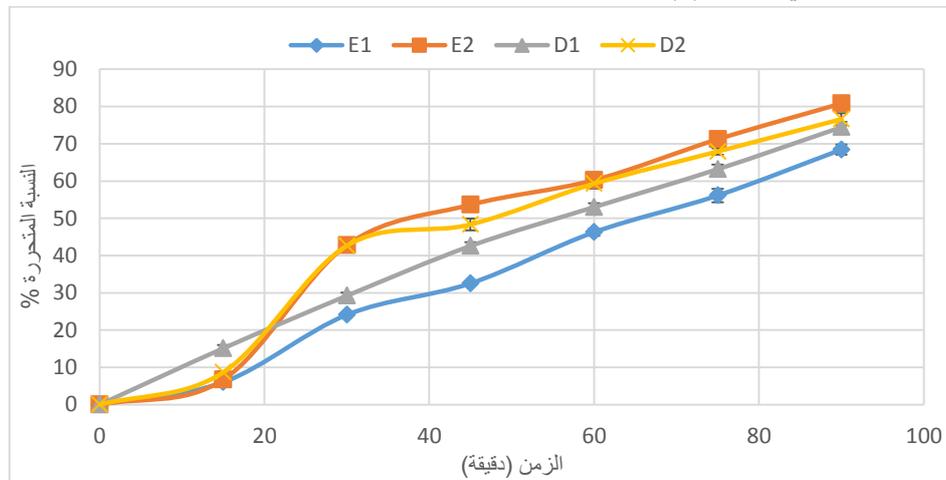
نلاحظ من الجدول (7) أن كل المضغوطات حققت متطلبات الدستور بتحرير 75 % من محتواها خلال 90 دقيقة. مع ملاحظة اختلافات في سرعة تحرر المادة الفعالة بين الشركات المدروسة مقارنةً مع الدواء الأصيل، وهذا يتوافق مع دراسة مرجعية أجريت في البيرو (عام 2022)<sup>(25)</sup>، بالإضافة إلى دراسات أجريت في سوريا على دواء الوارفارين والإيتوريكوكسيب<sup>(8، 26)</sup>، حيث بيّنت هذه الدراسات عدم وجود التكافؤ الحيوي بينها وبين الدواء الأصيل.

▪ حررت الشركة A ما يقارب 75% خلال 30 دقيقة رغم قساوتها العالية يمكن تفسير ذلك بوجود سواغ هايبروميلوز بكمية كبيرة وهو موافق لدراسة أجريت في الهند من قبل (Bansal and Garg) عند زيادة كمية هايبروميلوز في صياغة مضغوطات زلتوروفين مما ساهم بزيادة زمن تحرر المادة الفعالة<sup>(27)</sup>.

▪ كانت الشركة B الأسرع بين الشركات المدروسة حيث حررت أكثر من 80 % خلال فاصل زمني (30) دقيقة فقط وذلك للطبختين المدروستين علماً أنّ مضغوطات هذه الشركة أبدت قساوة عالية وزمن تفتت قصير نسبياً مقارنة بباقي العينات المدروسة، قد يعزى ذلك لغياب العامل الرابط، أو استخدام الايروزيل (عامل مفكك) بكمية كبيرة وهي متوافقة مع دراسة أجريت في بنغلاديش (Paul et al., 2019) بهدف تحسين معدل انحلال مضغوطات غليكلازيد تم استخدام الايروزيل بكمية كبيرة لوحظ أنه زاد معدل انحلال المضغوطات<sup>(28)</sup>.

▪ أما الشركة C رغم أنها حققت قيم قساوة منخفضة لوحظ وجود تأخر في التحرر، قد يعود ذلك لاستخدام كمية كبيرة من السواغات الكارهة للماء مثل (نشاء مجلتن سابقاً، شمعات المغنيزيوم، غليسيريل أحادي الشمعات، وحمض الشمع) في نواة المضغوطة، أو إضافة شمعات المغنيزيوم بتركيز عالي مؤدياً لمعدل انحلال منخفض وهذا ما أثبت في دراسة أجريت في الهند (Shah et al., 2017) على مضغوطات الأسبرين استُخدم فيها شمعات المغنيزيوم (عامل مزلق) بتركيز عالي وأدى ذلك لانخفاض معدل تحرر الدواء منها<sup>(21)</sup>.

2. بالنسبة للكبسولات: تم رسم منحنيات الانحلال خلال زمن 90 دقيقة ضمن الوقاء الفوسفاتي (نسبة الدواء المنحلة بدلالة الزمن)، والموضحة في الشكل (5).



الشكل (5): منحنيات الانحلال لكبسولات الأسبرين ضمن الوقاء الفوسفاتي

حسب دستور الأدوية الأمريكي، يجب أن يتحرر 80 % من الكمية المعنونة على العبوة من الأسبرين خلال 90 دقيقة. تم استنتاج الزمن اللازم لتحرر الكمية المطلوبة دستورياً ونسبة تحرر الأسبرين من كل طبخة مدروسة خلال 90 دقيقة استناداً إلى الشكل (5) وتم توضيح ذلك ضمن الجدول (8).

الجدول (8): نسبة تحرر الأسبرين بعد 90 دقيقة من الكبسولات المدروسة

النتيجة (يجب أن تحرر 80% على الأقل)	نسبة التحرر بعد 90 دقيقة (%)	رقم الطبخة	العينة
مرفوضة	68.43	1	D
مقبولة	80.81	2	
مرفوضة	74.44	1	E
مرفوضة	76.60	2	

نلاحظ من الجدول السابق أنه رغم تحقيق الشركتين الشرط الدستوري بالنسبة للوسط الحمضي حيث لم تحرر أكثر من (10 %) من محتواها، إلا أنها لم تحقق الشرط بالنسبة لوسط الوقاء الفوسفاتي (ليس أقل من 80%) وبالتالي مرفوضة دستورياً باستثناء الشركة D2 المقبولة، مع ملاحظة وجود تأخر في تحرير المحتوى عند الشركة D1 وقد يعود السبب لاستخدام إيتيل سيللوز (كعامل ملبس) وهو بوليمير كاره للماء يستخدم كعامل ملبس مديد التحرر وهذا موافق لدراسة الباحث (Elhassan 2017) التي أجريت على مضغوطات الأسبرين مضبوطة التحرر control release tablet ملبسة بإيتيل سيللوز، والتي تبين أنه كلما زاد تركيزه أدى لتأخر تحرر الأسبرين. بالنسبة للشركة E لم يتم التصريح عن السواغات المستخدمة ولكن نتوقع أن تكون أيضاً استخدمت إيتيل سيللوز<sup>(29)</sup>.

## 5. نتائج اختبارات التكافؤ الحيوي

تم حساب معامل الاختلاف f1 الذي يعبر عن النسبة المئوية للاختلاف بين منحنى (الدواء الأصيل والدواء المختبر) عند كل نقطة زمنية، وتم حساب معامل التشابه f2 الذي يقيس التشابه بين منحنى (الدواء الأصيل والدواء المختبر). باعتبار الدواء الأصيل (P) القيمة المرجعية، كانت نتائج المعاملين (f1 و f2) للمضغوطات المحلية كما هو موضح في الجدول (9).

الجدول (9): قيم معاملات التشابه والاختلاف بالمقارنة مع الدواء الأصيل لمضغوطات الأسبرين

الشركة	رقم الطبخة	معامل الاختلاف f1	معامل التشابه f2
A	1	12	22
	2	10	28
B	1	5	40
	2	6	27
C	1	18	16
	2	9	35

نلاحظ من الجدول (8) أنّ لجميع الشركات باستثناء الشركة C1 قيم ضمن المجال المقبول لمعامل الاختلاف ( $f1 = 0$  -15)، في حين لم تبد أي شركة قيماً ضمن مجال معامل التشابه ( $f2 = 50 - 100$ )، وبالتالي الشركات المحلية لم تكن متكافئة حيويًا مع الدواء الأصيل ولا يمكن الاستبدال معه.

## الاستنتاجات والتوصيات

### الاستنتاجات:

- ↪ بالنسبة لاختبارات مراقبة الجودة، حققت جميع المضغوطات والكبسولات المدروسة تجانس في الوزن وتجانس المحتوى، وكانت نسبة الهشاشية مقبولة وقساوة جيدة مع زمن تفتت أقل من 60 دقيقة للمضغوطات.
- ↪ فيما يتعلق باختبار الانحلال، قاومت المضغوطات والكبسولات بما فيها الدواء الأصيل الوسط الحمضي لمدة ساعتين ولم تحرر فيها نسبة أكثر من 10%. في حين أنها بوسط الوقاء حررت نسبة من الأسبرين أعلى من 75 % خلال 90 دقيقة وهي محققة دستورياً. بالنسبة للكبسولات لم تحقق الشرط الدستوري (80 % كحد أدنى) باستثناء الشركة D2 فهي مقبولة.
- ↪ تم حساب معاملي الاختلاف والتشابه (f1 & f2) للمضغوطات بالاعتماد على نتائج اختبار الانحلال وعلى اعتبار الدواء الأصيل هو القيمة المرجعية، تبين أنّ المضغوطات لم تكن متكافئة حيويًا مع الدواء الأصيل، أي لا يمكن استبدالها معه وفيما بينها.

### التوصيات:

- ❖ ضرورة إجراء اختبارات التكافؤ الحيوي لأدوية جنيسة أخرى مسوقة محلياً ومقارنتها مع الدواء الأصيل، وضمان جودة وفعالية وأمان الأدوية المحلية المستخدمة.
- ❖ التأكيد على عدم التبديل بين الأدوية الجنيسة المسوقة محلياً دون وجود دليل على إمكانية الاستبدال فيما بينها.
- ❖ ضرورة إجراء مراقبة للأشكال الصيدلانية الأخرى للأسبرين ومقارنتها مع الدواء الأصيل.

## References

1. Jalali RK, Rasaily D. Generic Drug and Bioequivalence Studies. Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research: Elsevier; 2018. p. 327-39.
2. Dunne SS, Dunne CP. What do people really think of generic medicines? A systematic review and critical appraisal of literature on stakeholder perceptions of generic drugs. BMC medicine. 2015;13(1):1-27.
3. Organization WH. Generic drugs. Geneva: WHO; 2015. 2015.
4. A Felton L. Remington: essentials of pharmaceuticals: Pharmaceutical press; 2013.
5. Lu Y, Kim S, Park K. In vitro–in vivo correlation: Perspectives on model development. International journal of pharmaceuticals. 2011;418(1):142-8.
6. Bamigbola EA. Correlation of in vitro dissolution profiles with in vivo pharmacokinetic parameters of some commercial brands of aspirin tablets marketed in Nigeria. Readings in Advanced Pharmacokinetics-Theory, Methods and Applications, InTech. 2012:251-66.
7. Sandhu NK, Chawla P. Development of single in vitro dissolution method for fixed-dose combination of atorvastatin and aspirin. Pharmaspire. 2020;12:28-31.
8. Naddour RF, Kaddar NA. In Vitro Bioequivalence for three Products of Warfarin Sodium in Syrian Market. Research Journal of Pharmacy and Technology. 2018;11(2):532-6.

9. Kaddar N, Barakat H, salame B. Quality control of some etoricoxib products available in syrian market. *Tishreen University Journal -Medical Sciences Series*. 2021;43(4).
10. Barakat S, Mohammed. In-Vitro Bioequivalence of Amoxicillin and Clavulanic acid products available in Syrian market using Derivative Spectrophotometry. *Tishreen University Journal -Medical Sciences Series*. 2023;44(6):305-19.
11. Daghman B, Hala B, Nisrin K. In-Vitro Bioequivalence of Paracetamol Tablets available in Syrian Market. *Tishreen University Journal -Medical Sciences Series*. 2023;45(2):173-91.
12. Arif H, Aggarwal S. Salicylic acid (aspirin). 2018.
13. COMMITTEE. JF. BNF 83 (British National Formulary) March 2022: Pharmaceutical Press; 2022.
14. Alfagih IM, Aljaliel LS. Preparation and Evaluation of Extemporaneously Compounded Aspirin Capsules from Crushed Aspirin Tablets. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2021:8.
15. USP USP, editor USP 43-NF 382020: United States Pharmacopeial Convention, Inc., Online version.
16. Khan F, Li M, Schindwein W. Comparison of in vitro dissolution tests for commercially available aspirin tablets. *Diss Technol*. 2013;20:48-58.
17. Walker AC. Comparative analysis of the dissolution performance of aspirin tablets in the usp apparatus 2 and in a minivessel dissolution system. 2017.
18. Adeleye OA, Femi-Oyewo MN, Odeniyi MA. The effect of processing variables on the mechanical and release properties of tramadol matrix tablets incorporating Cissus populnea gum as controlled release excipient. *Polymers in Medicine*. 2014;44(4):209-20.
19. DONEA C, Ciobanu A-M, Cristian DA, Popa DE, Burcea-Dragomiroiu GTA, Hîrjău M, et al. Determination of the impact of the compression force by evaluating the mechanical and release properties of mesalazine tablets. *Farmacia*. 2022;70(5):964-75.
20. Yasmin R, Shoaib MH, Ahmed FR, Qazi F, Ali H, Zafar F. Aceclofenac fast dispersible tablet formulations: Effect of different concentration levels of Avicel PH102 on the compactional, mechanical and drug release characteristics. *PloS one*. 2020;15(2):e0223201.
21. Shah J, Tomar M, Singh AK, Sinha AR. Study of microcrystalline cellulose as a substitute of magnesium stearate towards functionality of lubricant in aspirin formulation. *Int J of development research*. 2017;7(10):15879-84.
22. Ishikawa T, Watanabe Y, Takayama K, Endo H, Matsumoto M. Effect of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) on the release profiles and bioavailability of a poorly water-soluble drug from tablets prepared using macrogol and HPMC. *International journal of pharmaceutics*. 2000;202(1-2):173-8.
23. Hasçıçek C, Yüksel-Tilkan G, Türkmen B, Özdemir N. Effect of formulation parameters on the drug release and floating properties of gastric floating two-layer tablets with acetylsalicylic acid. *Acta Pharmaceutica*. 2011;61(3):303.
24. El-Gizawy SA, Osman MA, Arafa MF, El Maghraby GM. Aerosil as a novel co-crystal co-former for improving the dissolution rate of hydrochlorothiazide. *International journal of pharmaceutics*. 2015;478(2):773-8.
25. Bendezú MR, García JA, Chávez H, Muñoz AM, Jáuregui J, Mucha M, et al. In Vitro Bioequivalence of Acetylsalicylic Acid and Implications in Public Health. *Dissolution Technologies*. 2022;29(3):GC1-GC10.

26. Kaddar N, Barakat H, Salame BJTUJ-MSS. Quality control of some etoricoxib products available in syrian market. 2021;43(4).
27. Bansal M, Garg G. Design and Optimization of Sustained Release Tablets of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug. Research Journal of Pharmacy and Technology. 2014;7(10):1118-27.
28. Paul S, Islam MN, Ali MA, Barman RK, Wahed MII, Rahman BM. Improvement of dissolution rate of gliclazide using solid dispersions with Aerosil 380 and its effect on alloxan induced diabetic rats. Pharmacology & Pharmacy. 2019;10(08):365.
29. Elhassan GO. Design and Evaluation of Controlled Release Matrix Tablet of Aspirin by Using Hydrophobic Polymer. International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences. 2017;6(4).