

مراقبة بعض الأدوية الفيتامينية الوطنية والمهربة الموجودة في السوق المحلية

الدكتور مفيد ياسين*
الدكتور محمد هارون**
غنوة إسماعيل***

(تاريخ الإيداع 8 / 12 / 2011. قُبِلَ للنشر في 23 / 1 / 2012)

□ ملخص □

تعد مشكلة الدواء المهرب من أخطر المشاكل الاقتصادية والصحية التي تواجهها البلدان، وظاهرة انتشار الدواء المهرب والمزور ليست محصورة بحدود، وإنما انتشرت بالعالم ككل وسورية ليست في منأى عنها، لذلك كان من الضروري معرفة الأسباب وراء انتشار هذه الظاهرة وذلك من خلال مراقبة جودة بعض الأدوية المصنعة محليا والمهربة للوصول إلى الإجابة.

تم في هذا البحث دراسة مجموعة من المستحضرات التجارية لفيتامينات منحلّة في الماء (C, B Complex) بشكل مضغوطات وذلك لأنها من الأصناف المتواجدة بكثرة والتي تباع في الصيدليات دون وصفة طبية. شملت الدراسة فحوص الشكل الخارجي ولصاقة التوسيم وفحوص تجانس الوزن والقساوة والهشاشة والتفتت ومحتوى المادة الفعالة وذلك باستخدام الأجهزة الخاصة بهذه الفحوص، وذلك وفقا لما تتطلبه الدساتير الدوائية وباستخدام طرق تحليلية معتمدة.

بينت النتائج مطابقة جميع الأشكال الوطنية للمواصفات الدستورية فيما يتعلق بفحوص الغلاف الخارجي وتجانس الوزن والتفتت وكذلك فحص محتوى المادة الفعالة من حيث مطابقتها للجرعة المذكورة على الغلاف الخارجي للعبوة، أما بالنسبة للأشكال المهربة فتم دراسة شكل يحوي فيتامين C وشكل يحوي فيتامين B₆ وشكل ثالث يحوي مجموعة فيتامينات B (B₁, B₆, B₁₂)، وكان شكل واحد فقط من هذه الأشكال مطابقاً للمواصفات الدستورية في حين خالفت باقي الأشكال (مضغوطات فيتامين C الفوارة، مضغوطات فيتامينات B₁, B₆, B₁₂) المواصفات الدستورية فيما يخص الغلاف الخارجي ودراسة الخصائص الميكانيكية وكذلك محتوى المادة الفعالة، وبالتالي فإن الدواء المهرب غير آمن الاستخدام.

الكلمات المفتاحية: فيتامين C، فيتامين B₆، فيتامين B₁₂، فيتامين B₁ مراقبة الجودة، HPLC، الدواء المهرب.

* أستاذ مساعد - قسم الكيمياء التحليلية والغذائية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.
** مدرس - قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.
*** طالبة دراسات عليا (ماجستير) - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

Quality Control of National and Trafficked Vitamin Drugs in the Local Market

Dr. Moufid Yassin*

Dr. Muhammad Haroun**

Ghonwa Issmael***

(Received 8 / 12 / 2011. Accepted 23 / 1 / 2012)

□ ABSTRACT □

The problem of the smuggled drug is one of the most serious economic and healthy problems that countries face. The phenomenon of spreading the smuggled and counterfeited drugs is not confined to any limits, but it has spread the whole world and Syria is not far from it. So, it was necessary to know the reasons behind the spread of such a phenomenon through overseeing the quality of certain drugs which are manufactured locally and those trafficked to strike an answer. This study examines many water-soluble vitamins (B complex, C) in tablets because they had a lot of varieties which are sold in pharmacies without a prescription.

In this work, we have studied some dosage forms (tablets) of water – soluble vitamins (B₆, B₁₂ and C). The aim of the study was to compare some local vitamin drugs with trafficked and legal ones.

The study included the tests of exterior label and labeling as well as, the tests of weight uniformity, hardness, friability, disintegration, dissolution, and the content of uniformity tests in accordance with the requirements of the pharmacopeias and constitutions.

The results revealed that all national dosage forms conform to the pharmacopoeia specifications.

For the trafficked drugs, one was conformed to the compendia requirements, while the others, (C effervescent tablets, B₁, B₆, B₁₂ vitamin tablets) were not conformed to exterior label, mechanical merits and content uniformity. These results indicated that trafficked drugs are not safe for the patients.

Keywords: Quality Control, HPLC, Vitamins, Trafficked Drugs, Tablets, Ascorbic Acid, Pyridoxine Hydrochloride, Thiamin Hydrochloride, Cyanocobolamin.

* Associate Professor, Department of Analytical Chemistry and Food, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

** Assistant Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry and Quality Control, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

*** Postgraduate Student, Pharmaceutical Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria

مقدمة:

الفيتامينات هي مركبات عضوية مغذية ضرورية للحياة، يحتاجها الجسم بكميات قليلة جداً ولكنه لا يصنعها حيوياً لذلك لا بد من تناولها مع الغذاء (Lieberman, 1990)، وتقسم إلى فيتامينات منحلّة في الدم vitamins A,D,E,K وأخرى منحلّة في الماء (vitamins B complex, C, H) (Eitenmiller, 1995) وتملك الفيتامينات وظائف حيوية متعددة، والعدد الأكبر منها يعمل كمتممات أنزيمية (Co-enzymes) تساعد الأنزيمات على عملها، وعلى الرغم من أن هذه الوظيفة هي الأهم بالنسبة للفيتامينات إلا أن وظائفها الأخرى هامة أيضاً (Bolander, 2006).

تستخدم الفيتامينات بشكل مستحضرات صيدلانية متنوعة بنسبة تزيد عن الحاجة الغذائية (SDR, 2009) المرجع الدوائي السوري)، وتوجد بأشكال مختلفة: أقراص، كبسولات، شرابات، وحقن، ويمكن أن توجد بشكل وحيد الصنف أو بشكل متعدد ويحتوي على أكثر من فيتامين (USP, 2006). يوجد في السوق الدوائية المحلية مجموعات من الأدوية الفيتامينية المهرية والتي تباع في الصيدليات إلى جانب الأدوية المصنعة محلياً دون وصفة طبية. هذا البحث يقدم دراسة خصائص هذه المستحضرات لمعرفة مدى مطابقتها للمواصفات التي تتطلبها دساتير الأدوية العالمية والمراجع المعتمدة.

أهمية البحث وأهدافه:

يحمل البحث أهمية صحية وذلك من خلال التأكد من مدى فعالية وتحقيق الأشكال الصيدلانية المتداولة في السوق الدوائية المحلية للمواصفات الدستورية ومتطلبات التصنيع الجيد، وذلك بدراسة مواصفات الأشكال المصنعة محلياً وفق ما تتطلبه الدساتير الدوائية والمراجع العالمية المعتمدة ودراسة مواصفات الأدوية المهرية للتحقق أيضاً من مدى مطابقتها لمواصفات الدستور والوصول بالمحصلة إلى الأسباب المؤدية لوجود مثل هذه الأدوية في السوق الدوائية المحلية، وللبحث أهمية اقتصادية تكمن في الوقوف على الظروف المحيطة بعملية تهريب الأدوية وهل تواجهها نتيجة ضعف جودة الدواء المحلي؟ والتأثير الذي يحدثه وجودها على الحالة الاقتصادية الوطنية.

طرائق البحث ومواده:

1- المواد:

- ماء مقطر، ماء ثنائي التقطير، ميتانول عالي النقاوة (Merck).
- حمض كلور الماء 37% (SCP, England).
- فيتامين B₁ Thiamine hydrochloride نقي (LOBA Chemie).
- فيتامين B₆ Pyridoxine hydrochloride نقي (LOBA Chemie).
- فيتامين B₁₂ Cyanocobalamin نقي (LOBA Chemie).
- فيتامين C Ascorbic acid نقي (LOBA Chemie).
- سلفونات هيبتان الصوديوم Sodium Heptane Solfonat (LOBA Chemie).
- حمض فوسفور 85% (SCP(England) ، يود (Merck) ، يود البوتاسيوم (Merck) .
- نشاء نقي.

- حمض الكبريت المركز 98% SCP(England) .

2- التجهيزات:

- ميزان حساس Sensitive balance نوع Precisa XB 220 A ذو حساسية 0.0001 غ.
- مقياس pH نوع Hach, Sension 3 ، جهاز فحص التفتت Erweka Z T 52 ، جهاز فحص القساوة نوع Erweka D-63150 ، جهاز فحص الهشاشة نوع Logan FAB 2 ، جهاز فحص الانحلال نوع Erweka DT 600 .

- جهاز سبيكتروفوتومتر من نوع Jasco v-530 UV Spectrophotometr .

- جهاز الكروماتوغرافيا السائلة العالية الأداء HPLC من نوع Shimadzu .

3- الطرق:

تم اعتماد الآلية الآتية في تنفيذ البحث:

1- فحص الغلاف الخارجي ولصاقة التوسيم: يتم هذا الفحص وفق دستور الأدوية العالمي بفحص الغلاف الخارجي الذي يجب أن يحتوي على المعلومات التالية: مكان التصنيع، كمية المادة الفعالة في كل مضغوة، نوع التلبيس إذا كانت ملبسة، تاريخ الإنتاج والانتهاء، شروط الحفظ والتخزين، وأيضاً تحوي على نشرة تعليمات داخلية يكتب فيها معلومات الدواء. (International pharmacopeia, 2007)

2- فحص تجانس الوزن Weight Uniformity: يتم عادة وفق الدساتير الدوائية عن طريق وزن عشرين مضغوة من كل شكل باستخدام الميزان الحساس وتحديد الوسطي ثم تحديد الفرق بين الوزن الوسطي %CV ووزن كل مضغوة ومن ثم النسبة المئوية للفرق، يجب ألا تتجاوز النسبة المئوية للفرق $\pm 5\%$.

(European pharmacopeia, 2005)

3- فحص الخصائص الفيزيائية: (المارديني، 2008)

• الخواص الحسية: يتم مراقبة 20 مضغوة على الأقل، يجب أن تكون غير متأذية وذات لون واحد عادة، ولا يظهر أي أثر للمساحيق فيها.

• فحص المقاومة الميكانيكية Mechanical Resistance Tests ويضم:

أ- فحص القساوة Hardness: حيث يتم فحص قساوة 10 مضغوبات من كل شكل صيدلاني، وذلك باستخدام جهاز فحص القساوة نوع Erweka D-63150 ، يجب أن تكون القساوة أكبر من 3.5 كيلو باسكال.

ب- فحص الهشاشة Friability test: يتم أخذ 10 مضغوبات من كل شكل، ثم تم تخليصها من الغبار باستخدام فرشاة خاصة بذلك، ثم تم وزنها جميعاً، وضعت بعد ذلك في جهاز فحص الهشاشة نوع Logan FAB 2 لمدة خمس دقائق بسرعة 20 دورة في الدقيقة، يجب ألا تتجاوز النسبة المئوية للفرق في الوزن قبل الاختبار وبعده $\pm 1\%$ من الوزن الوسطي للمضغوة.

4- فحص التفتت Disintegration test: يتم باستخدام جهاز التفتت نوع Erweka Z T 52 ذي السلة

الهزارة في وسط مائي وبدرجة حرارة 37 م حيث يجب أن تتفتت المضغوبات الستة في أقل من خمس دقائق.

5- فحص الانحلال Dissolution test: تم اعتماد الطريقة الواردة في دستور الأدوية الأميركي حيث يتم

العمل في جهاز الانحلال ذي السلة الهزارة حيث تم وضع ستة مضغوبات في أماكنها المخصصة بالشروط التالية:

900 مل من الماء، درجة حرارة 37 درجة مئوية، ويتواتر 45 دورة في الدقيقة، يجب أن تكون كمية المادة الفعالة المنحلة أكبر من 75% من كمية الجرعة المذكورة على العبوة.

6- فحص محتوى المادة الفعالة: تم استخدام تقنية الـ HPLC في معايرة فيتامينات B وذلك بعد إجراء سلاسل عيارية لفيتامينات B₁ و B₆، وحجم الحقنة: 20 ميكرو ليتر وسرعة التدفق: 1 مل/الدقيقة، في درجة حرارة المخبر عند طول الموجة 275 nm ، أما فيتامين C فتمّ تحديد تركيزه بالمعايرة الحجمية (USP.2006) .

النتائج والمناقشة:

1. دراسة الأشكال الصيدلانية لفيتامين B₆ :

1.1. مراقبة الغلاف الخارجي ولصاغة التوسيم

تضمنت الدراسة ثلاثة أشكال صيدلانية حاوية على مضغوطات ملبسة بالفلم لفيتامين B₆، اثنان منها مصنعا محلياً والأخير موجود في السوق الدوائية السورية بطريقة غير شرعية (مهرب) والنتائج موضحة في الجدول (1)

الجدول (1) يبين فحص الغلاف الخارجي لمستحضرات فيتامين B₆

الشكل الصيدلاني	نشرة التعليمات الداخلية	لصاغة التوسيم	الغلاف الخارجي
P ₁ (وطني 1)	+	+	+
P ₂ (وطني 2)	+	+	+
P ₃ (مهرب)	-	+	+

+ : تعني موافقة الشكل الصيدلاني للمتطلب الدستوري.

- : تعني مخالفة الشكل الصيدلاني للمتطلب الدستوري.

يلاحظ من خلال دراسة الغلاف الخارجي ولصاغة التوسيم بأن الأشكال الصيدلانية الحاوية على فيتامين B₆ المصنعة محلياً مطابقة لتعليمات الدستور ومتطلبات الـ GMP حيث يحوي الغلاف الخارجي كافة المعلومات المطلوبة كما تحوي على نشرة تعليمات داخلية متضمنة لجميع صفات الدواء وتعليمات الاستعمال وتاريخ الإنتاج والانتها، أما الدواء المهرب فكان مطابقاً للشروط الدستورية فيما يتعلق بالغلاف الخارجي ولكنه لا يحوي على نشرة تعليمات داخلية.

2.1 تجانس الوزن Weight Uniformity

تم إجراء الاختبار على الأشكال الصيدلانية وفق ما حدده الدستور فكانت النتائج كما هو موضح في الجداول

(2) و(3) و(4)

الجدول (2) يبين نتائج فحص تجانس الوزن لمضغوطات فيتامين B₆ الشكل الوطني الأول P₁

0.369	0.351	0.348	0.367	0.359	0.355	0.352	0.348	0.352	0.363	وزن المضغوطة(غ)
3.3	1.6	2.5	2.8	0.5	0.5	1.4	2.5	1.4	1.6	النسبة المئوية للفرق CV%
0.36	0.356	0.362	0.35	0.357	0.371	0.363	0.354	0.362	0.359	وزن المضغوطة(غ)
0.8	0.2	1.4	1.9	0	3.9	1.6	0.8	1.4	0.5	النسبة المئوية للفرق CV%

الجدول (3) يبين نتائج فحص تجانس الوزن لمضغوطات فيتامين B₆ الشكل الوطني الثاني P₂

0.353	0.355	0.361	0.352	0.351	0.363	0.356	0.357	0.360	0.348	وزن المضغوطة(غ)
0.5	0	1.6	0.8	1.1	2.2	0.2	0.5	1.4	1.9	النسبة المئوية للفرق CV%
0.359	0.356	0.351	0.351	0.349	0.364	0.361	0.364	0.355	0.351	وزن المضغوطة(غ)
1.1	0.2	1.1	1.1	1.6	2.5	1.6	2.5	0	1.1	النسبة المئوية للفرق CV%

الجدول (4) يبين نتائج فحص تجانس الوزن لمضغوطات فيتامين B₆ الشكل المهرب P₃

0.660	0.679	0.663	0.679	0.674	0.648	0.67	0.678	0.652	0.663	وزن المضغوطة(غ)
0.7	2.1	0.03	3.75	1.35	2.55	0.75	1.95	1.95	0.3	النسبة المئوية للفرق CV%
0.668	0.644	0.675	0.653	0.684	0.669	0.652	0.674	0.668	0.644	وزن المضغوطة(غ)
0.45	3.15	1.50	1.80	2.85	0.61	1.95	1.35	0.45	2.1	النسبة المئوية للفرق CV%

يبين هذا الاختبار أن جميع الأشكال المدروسة لفيتامين B₆ المصنعة وطنياً والمهربة مطابقة دستورياً للمتطلبات دساتير الأدوية المختلفة حيث إن النسبة المئوية لأكبر فرق بين الوزن الوسطي والوزن الإفرادي لا يتجاوز أصغر نسبة مسموحة دستورياً وبالتالي فإن هذه الأشكال متجانسة وزنياً.

3.1 الخواص الحسية:

لاحظنا من خلال فحص الخواص الحسية للأشكال الصيدلانية الحاوية على فيتامين B₆ الوطنية منها والمهربة عدم وجود أي مسحوق أو تبقع أو نفلع أو ترقق سطوح الأقراص أو ألوان مغايرة للون الأصلي وبالتالي فإن الأشكال المدروسة مطابقة للدستور من ناحية الخواص الحسية.

4.1 الخواص الميكانيكية:

• الهشاشة: تم إجراء هذا الفحص وكانت النتائج موضحة في الجدول (5)

الجدول (5) يبين نتائج فحص الهشاشة للمستحضرات الحاوية على B₆

النسبة المئوية	الفرق بالوزن	الوزن بعد الاختبار	وزن (10) مضغوطات قبل الاختبار	الشكل الدوائي
0 %	0 g	3.577 g	3.577 g	P ₁ (وطني 1)
0.2 %	0.002 g	3.565 g	3.567 g	P ₂ (وطني 2)
0.1 %	0.001 g	6.614 g	6.615 g	P ₃ (مهرب)

يلاحظ من خلال الجدول (5) أن النسبة المئوية للفرق في أوزان المضغوطات قبل وبعد الاختبار (P₁, 0%) و (P₂, 0.2%) و (P₃, 0.1%) وهذه النسب لا تتجاوز النسبة العظمى المسموحة دستورياً (1%) وبالتالي فإن الأشكال المدروسة مقبولة فيما يتعلق بفحص الهشاشة.

• فحص القساوة: بعد إجراء هذا الاختبار كانت النتائج كما هو موضح في الجدول (6)

الجدول (6) يبين نتائج اختبار القساوة لمضغوطات فيتامين B₆

القساوة (KP)	P ₁	P ₂	P*	23.34	23.18	22.82	22.95	22.95	23.21	24.88	25.77	22.95	23.59
P ₁	23.34	23.18	22.82	22.95	22.95	23.21	24.88	25.77	22.95	23.59			
P ₂	15.9	15.9	16.1	15.39	15.9	16.03	14.75	13.83	14.81	13.83			
P*	11.28	9.75	11.92	11.03	11.28	12.57	10.9	14.43	10.13	12.57			

يلاحظ من الجدول (6) أن جميع المضغوطات مقبولة فيما يخص فحص القساوة .

5.1. فحص التفات:

أظهرت نتائج الفحص أن تفاتت جميع الأشكال المدروسة تم في أقل من خمس دقائق وهو زمن مقبول دستورياً وبالتالي فإن الأشكال الصيدلانية الحاوية على فيتامين B₆ من المضغوطات المصنعة محلياً والمهربة مقبولة دستورياً.

6.1. فحص الانحلال:

أجري هذا الفحص على الأشكال المتوافرة الحاوية على فيتامين B₆ (شكلاان وطنيان وشكل مهرب) في جهاز الانحلال وتم قياس التركيز عن طريق استخدام السبيكتروفوتومتر عند طول موجة 290 nm. كما هو موضح في الجدول (7)

الجدول (7) يبين نتائج انحلال مضغوطات فيتامين B₆ معبراً عنها بالنسبة المئوية

رقم المضغوطة	1	2	3	4	5	6
P ₁ % (وطني)	96.379	92.938	100.29	100.63	100.716	100.8
P ₂ % (وطني)	98.874	67.077	100.548	99.46	98.949	99.711
P*% (مهرب)	93.321	89.765	91.12	92.981	88.619	89.432

يلاحظ من خلال الجدول (7) أن نسبة انحلال المادة الفعالة بعد إجراء الاختبار كانت أعلى من 75% من كمية الجرعة الموجودة في جميع المستحضرات التجارية المدروسة باستثناء المستحضر الوطني الثاني حيث يوجد مضغوطة واحدة من أصل ست مضغوطات خالفت النسبة المسموحة دستورياً، فقد كانت نسبة انحلال المادة هي (67.077%) وهي أقل من النسبة المسموحة دستورياً (75%) ولكن خروج مضغوطة واحدة من أصل 6 مضغوطات عن هذه النسبة هو أمر مقبول وفق دستور الأدوية الأمريكي، وبالتالي فإن جميع المستحضرات التجارية المدروسة الحاوية على فيتامين B₆ الوطنية منها والمهربة كانت مقبولة دستورياً فيما يتعلق باختبار الانحلال.

7.1. فحص معايرة محتوى المادة الفعالة:

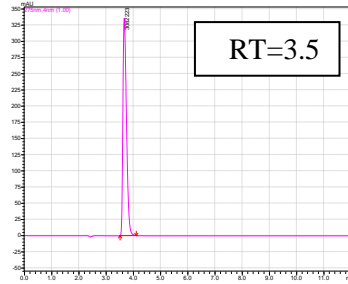
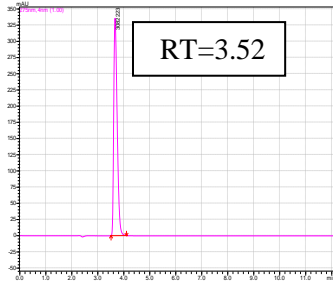
يتطلب الدستور الأمريكي أن تحوي المضغوطات (95 - 115)% من تركيز المادة الفعالة (B₆) المذكور على العبوة الخارجية.

تم هذا الاختبار بسحق 20 مضغوطة وأخذ كمية من المسحوق تحوي 25 ملغ من البيريدوكسين (تم أخذ 38 ملغ من مسحوق أقراص الشكل الوطني الأول، و35.5 ملغ من مسحوق أقراص الشكل الوطني الثاني، و332.5 ملغ من مسحوق أقراص الشكل الصيدلاني المهرب)، ثم تم استخلاص عينات المستحضرات الوطنية بحمض كلور الماء 0.1M، أما الشكل المهرب فقد استخلص بالماء المقطر بسبب احتوائه على مركب السيستئين، ثم تم قياس امتصاصية عينة من كل خلاصة عند طول موجة 290nm بطريقة Spectrophotometer UV، كما هو موضح في الجدول(8).

الجدول (8) يبين نتائج معايرة محتوى المادة الفعالة في مستحضرات فيتامين B₆

المردود % (النسبة المئوية لفيتامين B ₆)	الكمية المصرح بها من فيتامين B ₆ في القرص (ملغ)	الكمية العملية من فيتامين B ₆ في القرص (ملغ)	المستحضر الصيدلاني
98.704	250	246.76	P ₁ (وطني)
99.292	250	248.23	P ₂ (وطني)
100.02	50	50.201	P* (مهرب)

يلاحظ من الجدول (8) أن المستحضرات التجارية المدروسة تحوي نسب متطابقة مع متطلبات الدستور فيما يتعلق بنسبة المادة الفعالة في المضغوطة الواحدة عند مقايستها باستخدام Spectrophotometer UV وذلك بسبب عدم تجاوزها للنسبة المسموحة، ولتجنب تداخل السواغات مع المادة الفعالة في مقايضة فيتامين B₆ في مستحضراته التجارية الحاوية عليه، تم استخدام تقنية الـ HPLC في المعايرة حيث تم تحضير سلسلة عيارية بتركيز ضمن المجال (5-25) ملغ/100 مل، ويوضح الشكل (1) الكروماتوغرامات الناتجة لفيتامين عياري وآخر للمستحضر الوطني P₁، بعد ذلك تم تمثيل العلاقة بين مساحة القمة والتركيز بيانياً، ثم تم حقن عينات المستحضرات التجارية وقياس مساحة سطح القمة وادخالها في معادلة المستقيم فكانت النتيجة موضحة في الجدول(9).



كروماتوغرام B₆ تجاري

كروماتوغرام B₆ عياري

الشكل (1) يوضح كروماتوغرامين لفيتامين B₆ عياري وتجاري بعد حقنهما بجهاز الـ HPLC، الطور المتحرك (ماء:ميثانول، 65:55) مع سلفونات هيبتان الصوديوم بنسبة 65 ملغ/ل، تدفق: 1 مل/د، حجم الحقنة: 20 ميكروليتر .

الجدول (9) نتائج معايرة محتوى المادة الفعالة في المستحضرات التجارية لفيتامين B₆ بطريقة HPLC-UV

المردود % (النسبة المئوية فيتامين B ₆)	الكمية المصرح بها من فيتامين B ₆ في القرص (ملغ)	الكمية العملية من فيتامين B ₆ في القرص (ملغ)	المستحضر الصيدلاني
99.408	250	248.521	P ₁ (وطني)
99.144	250	247.86	P ₂ (وطني)
100.53	50	50.266	P ₃ (مهرب)

من الجدول (9) يلاحظ أن المستحضرات التجارية المدروسة تحوي نسباً متطابقة مع متطلبات الدستور فيما يتعلق بنسبة المادة الفعالة في المضغوطة الواحدة عند مقايستها باستخدام HPLC-UV وذلك بسبب عدم تجاوزها للنسبة المسموحة، وهي تطابق النتائج التي حصلنا عليها عند استخدام Spectrophotometer UV.

2. دراسة المستحضرات التجارية الحاوية على فيتامينات (B₁₂, B₆, B₁)

تضمنت الدراسة ثلاثة مستحضرات تجارية حاوية على مضغوطات ملبسة بالفلم لفيتامينات (B₁₂, B₆, B₁) واحد منها مصنع محلياً والأخران موجودان في السوق الدوائية السورية بطريقة غير شرعية (مهرب).

1.2 . مراقبة التغليف الخارجي ولصاقة التوسيم Labeling

تمت مراقبة المستحضرات التجارية الحاوية على فيتامينات (B₁₂, B₆, B₁) محلياً والمهربة فيما يتعلق بالغلاف الخارجي ولصاقة التوسيم ووجود نشرة التعليمات الداخلية كما هو موضح في الجدول (10).

الجدول (10) نتائج فحص الغلاف الخارجي والتوسيم ونشرة التعليمات الداخلية لمستحضر (B₁₂, B₆, B₁)

الشكل الصيدلاني	نشرة التعليمات	لصاقة التوسيم	الغلاف الخارجي
N (وطني)	+	+	+
N ₂ (مهرب)	-	-	-
N ₃ (مهرب)	-	+	+

+ : تعني موافقة الشكل الصيدلاني للمتطلب الدستوري.

- : تعني مخالفة الشكل الصيدلاني للمتطلب الدستوري.

يلاحظ من الجدول أن المستحضر الوطني الحاوي على مجموعة الفيتامينات B قد طابق متطلبات الدستور فيما يتعلق بفحص الغلاف الخارجي، أما بالنسبة للمستحضرات المهربة ففي كليهما لم توجد نشرة تعليمات داخلية، ولكن أحدهما كان مطابقاً لشكل المنتج الأصلي الذي تنتجه الشركة الأم، أما الشكل الآخر فيختلف عن الشكل الأصلي باللون وبالكتابة.

2.2 فحص تجانس الوزن:

تم إجراء هذا الفحص كما هو في فحص تجانس الوزن للأشكال السابقة، وكانت النتائج موضحة في الجداول (11) و(12) و(13).

الجدول (11) يبين نتائج فحص تجانس الوزن لمضغوطات المستحضر الأول (وطني) N_1

0.3067	0.3064	0.3094	0.3147	0.2932	0.3140	0.3076	0.296	0.3177	0.3173	وزن المضغوطة (غ)
0.78	0.12	1.67	3.18	3.94	3.18	1.08	2.72	4.4	2.3	النسبة المئوية للفرق CV%
0.3166	0.3218	0.3151	0.3112	0.3103	0.3289	0.3153	0.3151	0.3158	0.3129	وزن المضغوطة (غ)
1.23	5.75	3.54	2.26	1.97	8.08	3.61	3.54	3.77	2.82	النسبة المئوية للفرق CV%

الجدول (12) يبين نتائج فحص تجانس الوزن لمضغوطات المستحضر الثاني (مهربي) N_2

0.6857	0.691	0.6755	0.6813	0.6836	0.7001	0.6735	0.6912	0.6758	0.688	وزن المضغوطة(غ)
0.247	0.52	1.37	0.88	0.552	1.71	2.02	0.55	1.68	0.087	النسبة المئوية للفرق CV%
0.6871	0.6877	0.6973	0.7073	0.7122	0.6647	0.6795	0.6749	0.6935	0.697	وزن المضغوطة(غ)
0.043	0.036	1.44	2.894	3.607	3.302	1.149	1.88	0.887	1.527	النسبة المئوية للفرق CV%

الجدول (13) فحص تجانس الوزن لمضغوطات المستحضر الثالث (مهربي) N_3

0.693	0.695	0.726	0.702	0.673	0.692	0.634	0.641	0.676	0.717	وزن المضغوطة(غ)
0.82	1.07	5.61	2.04	2.09	0.61	7.76	6.8	1.61	4.27	النسبة المئوية للفرق CV%
0.656	0.715	0.676	0.675	0.740	0.699	0.687	0.690	0.675	0.688	وزن المضغوطة(غ)
4.6	4.01	1.67	1.74	7.57	1.71	0.05	0.33	1.78	0.05	النسبة المئوية للفرق CV%

يلاحظ من خلال فحص تجانس الوزن أن الشكل الأول -وهو الشكل الوطني- مطابق للمتطلب الدستوري فيما يتعلق بهذا الفحص، على الرغم من أن قرصاً واحداً من أصل 20 قرصاً (8.08) تجاوز الحد الأدنى المسموح به دستورياً (5%)، ولكن الدستور يسمح بمخالفة قرص واحد من أصل 20 للنسبة المسموحة على ألا يتجاوز الضعف، أما المستحضر الثاني وهو المستحضر المهرب الأول فطابق المتطلب الدستوري ولم يخالف أي قرص النسبة المسموحة دستورياً، في حين أن الشكل المهرب الثاني خالف متطلبات الدستور عندما خالفت أربعة أقراص النسبة الدستورية المسموحة (7.57, 5.61, 7.76, 6.8) وبالتالي فإن هذا الشكل غير متجانس وزنياً.

3.2. الخواص الحسية:

تبين من خلال فحص الخواص الحسية للمستحضرات المتعددة الفيتامين الوطنية منها والمهربية عدم وجود أي مسحوق أو تبقع أو تفلح أو ترقق سطوح الأقراص، وبالتالي فإن الأشكال المدروسة مطابقة للمتطلبات الدستورية فيما يتعلق بفحص الخواص الحسية.

4.2. الخواص الميكانيكية:

• الهشاشة: تم إجراء هذا الفحص وكانت النتائج موضحة في الجدول (14)

الجدول (14) يبين نتائج فحص الهشاشة للمستحضرات المتعددة الفيتامين

النسبة المئوية %	الفرق بالوزن (غ)	الوزن بعد الاختبار (غ)	وزن (10) مضغوطات قبل الاختبار (غ)	الشكل الدوائي
0.5	0.005	3.075	3.08	N ₁
1.5	0.015	6.754	6.769	N ₂
1.3	0.013	6.615	6.628	N ₃

يلاحظ من خلال هذا الفحص أن النسبة المئوية للفرق في أوزان المضغوطات قبل وبعد الاختبار لا تتجاوز النسبة العظمى المسموحة دستورياً (1%) وبالتالي فإن الأشكال المدروسة مطابقة للدستور فيما يتعلق بفحص الهشاشة.

• فحص القساوة:

تم إجراء هذا الفحص كما هو موضح سابقاً، وقد ظهر أن جميع الأشكال مقبولة فيما يتعلق بهذا الفحص، وذلك لأن قيمة القساوة أكبر من 3.5 كيلو باسكال.

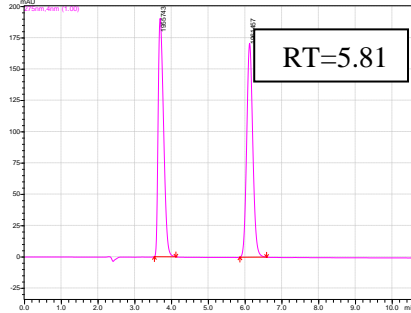
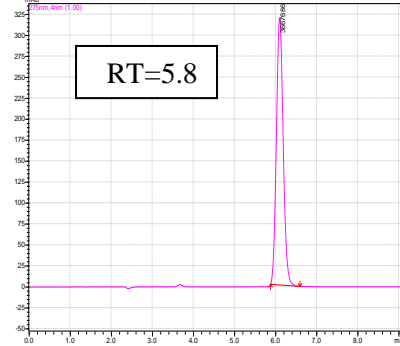
5.2. فحص التففت:

أظهرت نتائج الفحص أن تففت جميع الأشكال المدروسة تم في أقل من خمس دقائق وهو زمن مقبول دستورياً، وبالتالي فإن المستحضرات التجارية المتعددة الفيتامين مقبولة دستورياً فيما يتعلق بفحص زمن التففت.

6.2. فحص محتوى المادة الفعالة

تم هذا الفحص بسحق 20 مضغوطة وأخذ كمية من المسحوق تساوي الوزن الوسطي، وتم استخلاص عينات المستحضرات بالماء المقطر، تم استخدام تقنية الـ HPLC في المعايرة حيث تم تحضير سلسلة عيارية بتراكيز ضمن المجال (5-25) ملغ/100 مل، ويوضح الشكل (2) الكروماتوغرامات الناتجة لفيتامين B₁ عياري والمستحضر التجاري N₁، بعد ذلك تم تمثيل العلاقة بين مساحة القمة والتركيز بيانياً، ثم تم حقن عينات المستحضرات التجارية

وقياس مساحة سطح القمة وتعويضها في معادلتين مستقيمتين السلسلتين العياريتين لـ B_1 و B_6 فكانت النتيجة موضحة في الجدول (15)، مع العلم أن فيتامين B_{12} لم يظهر في القياس لذلك اقتصر النتائج على فيتاميني B_1 و B_6 .

كروماتوغرام المستحضر التجاري N_1 كروماتوغرام B_1 عياري

الشكل (2) يوضح كروماتوغرامين لفيتامين B_1 عياري والمستحضر الوطني الأول N_1 بعد حقنهما بجهاز الـ HPLC، الطور المتحرك (ماء:ميثانول ; 65:55) مع سلفونات هيبتان الصوديوم بنسبة 65 ملغ/ل، تدفق: 1 مل/د، حجم الحقنة: 20 ميكروليتر

الجدول (15) يبين نتائج معايرة فيتاميني B_1 , B_6 في المستحضرات المتعددة الصنف

المستحضر الصيدلاني	N1 (وطني)	N2 (مهرب)	N3 (مهرب)
الكمية المصرح بها من فيتامين B_1 في القرص (ملغ)	100	100	100
الكمية العملية من فيتامين B_1 في القرص (ملغ)	96.54	95.321	40.436
المردود % (النسبة المئوية فيتامين B_1)	96.54	95.321	40.436
الكمية المصرح بها من فيتامين B_6 في القرص (ملغ)	100	200	200
الكمية العملية من فيتامين B_6 في القرص (ملغ)	98.546	194.56	64,54
المردود % (النسبة المئوية فيتامين B_6)	98.546	97.28	32.27

يلاحظ من الجدول (15) أن المستحضر الوطني المتعدد الفيتامين يحتوي على نسب مقبولة دستورياً من المادة الفعالة، أما المستحضرات المهربة فأحدها قد طابق المتطلبات الدستورية فيما يتعلق بفحص محتوى المادة الفعالة وهو المستحضر الذي يشابه المستحضر الأصل أما المستحضر الثاني فلم يكن مطابقاً للمواصفات الدستورية لأنه لم يحتو على أكثر من 40.436% من فيتامين B_1 ، و 32.27% من فيتامين B_6 وذلك مقارنة بالكمية الموسومة على العبوة وهذا يخالف المتطلبات الدستورية فيما يتعلق بفحص محتوى المادة الفعالة.

2. دراسة مستحضرات فيتامين C:

تضمنت الدراسة ثلاثة مستحضرات صيدلانية حاوية على مضغوطات فوارة لفيتامين C، أحدها محلي الصنع، والثاني مستورد، والثالث موجود في السوق المحلية بطريقة غير شرعية (مهرب).

1.3. التغليف الخارجي ولصافة التوسيم Labeling

تمت مراقبة المستحضرات الحاوية على فيتامين C بالنسبة للغلاف الخارجي ووجود نشرة التعليمات الداخلية

الجدول(16).

الجدول (16) يبين نتائج فحص الغلاف الخارجي لمستحضرات فيتامين C

الشكل الصيدلاني	نشرة التعليمات	لصاقة التوسيم	الغلاف الخارجي
C ₁ (وطني)	+	+	+
C ₂ (وطني)	+	+	+
C ₃ (مهرب)	-	-	-
C ₄ (مستورد)	-	+	+

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

يلاحظ من دراسة الخواص الخارجية لمضغوطات فيتامين C توافر هذه الشروط عند مضغوطات المستحضرات المصنعة محلياً حيث إن كل شكل يملك غلافاً خارجياً ونشرة تعليمات داخلية تحمل المعلومات الأساسية التي يتطلبها الدستور ومتطلبات GMP من الاسم التجاري والعلمي والجرعة وتاريخ التصنيع والانتهاج وكذلك الشركة المصنعة وتعليمات الاستعمال ومضادات الاستطباب والتحذيرات وكذلك توصيات منظمة الصحة، وبالتالي فإن مضغوطات فيتامين C المصنعة محلياً مطابقة للمتطلبات الدستورية فيما يخص هذا الاختبار.

أما فيما يتعلق بالمستحضرات المهربة فقد لاحظنا اختلافاً واضحاً بالغللاف الخارجي (شكل العبوة التي تحوي المضغوطات) بين الشكل الأصلي وبين الشكل المهرب الموجود في السوق الدوائية المحلية كما هو موضح في الشكل (3)



الشكل (3) يوضح الاختلاف في الشكل الخارجي بين المستحضر المهرب والأصلي لمستحضرات فيتامين C

يوضح الشكل (3) اختلافاً باللون وكذلك بلغة الكتابة وبالتالي فإن هذا الشكل غير مطابق للمتطلبات الدستورية فيما يتعلق بتعليمات الغلاف الخارجي، أما الشكل المستورد فقد طابق التعليمات الدستورية فيما يتعلق بفحص الغلاف الخارجي ولصاقة التوسيم .

2.3 تجانس الوزن Weight Uniformity

تم إجراء الاختبار على عشرين مضغوطة فكانت النتائج كما هو موضح في الجداول (17) و(18) و(19)

الجدول (17) يبين نتائج فحص تجانس الوزن لمضغوطات فيتامين C الشكل الوطني الأول (C₁)

3.511	3.501	3.402	3.423	3.435	3.495	3.433	3.517	3.391	3.491	وزن المضغوطة(غ)
2.182	1.891	0.989	0.378	0.029	0.37	0.087	2.35	1.309	1.60	النسبة المئوية للفرق CV%
3.430	3.434	3.423	3.405	3.410	3.391	3.392	3.411	3.432	3.401	وزن المضغوطة(غ)
0.174	5.820	0.378	0.902	0.75	1.309	1.28	0.727	0.116	1.108	النسبة المئوية للفرق CV%

الجدول (18) يبين نتائج فحص تجانس الوزن لمضغوطات فيتامين C الشكل الوطني الثاني (C₂)

3.735	3.721	3.722	3.659	3.733	3.712	3.698	3.724	3.734	3.771	وزن المضغوطة(غ)
0.295	0.08	0.053	1.745	0.241	0.322	0.698	0	0.268	1.262	النسبة المئوية للفرق CV%
3.724	3.771	3.711	3.699	3.8	3.702	3.734	3.691	3.674	3.770	وزن المضغوطة(غ)
0	1.262	0.349	0.671	2.04	0.59	0.268	0.886	1.342	1.235	النسبة المئوية للفرق CV%

الجدول (19) يبين نتائج فحص تجانس الوزن لمضغوطات فيتامين C الشكل المستورد (C₄)

0.988	0.987	0.988	1.002	1.001	1.021	1.001	0.989	0.999	1.011	وزن المضغوطة(غ)
1.789	1.888	1.789	0.397	0.497	1.491	0.494	1.689	0.695	0.497	النسبة المئوية للفرق CV%
0.889	1.011	1.003	1.111	0.899	1.12	1.1	1.003	1	1.002	وزن المضغوطة(غ)
11.63	0.497	0.298	10.437	10.636	11.3	9.34	0.298	0.596	0.397	النسبة المئوية للفرق CV%

أوضحت الدراسة أن المضغوطات الفوارة المصنعة محلياً والمستوردة الحاوية على فيتامين C متوافقة مع متطلبات دساتير الأدوية المختلفة حيث إن النسبة المئوية لأكبر فرق بين الوزن الوسطي والوزن الإفرادي لا يتجاوز أصغر نسبة مسموحة دستورياً، وبالتالي فإن هذه الأشكال متجانسة وزنياً.

3.3 الخواص الحسية:

لوحظ من خلال فحص الخواص الحسية للأشكال الصيدلانية الحاوية على فيتامين C المصنعة محلياً والمستوردة عدم وجود أي تبقع أو تعلق أو ترقق سطوح الأقراص أو ألوان مغايرة للون الأصلي، وبالتالي فإن الأشكال المدروسة مطابقة للمواصفات الدستورية من ناحية فحص الخواص الحسية. وخلال الدراسة على الشكل المهرب فقد لوحظ تخرب واضح في شكل المضغوطات ووجود نسبة عالية من المساحيق والكثير من المضغوطات قد تغيرت معالمها بشكل تام، وبالتالي فإن الأشكال المدروسة غير مطابقة للمواصفات الدستورية من ناحية فحص الخواص الحسية، وهذا الشكل هو نفس الشكل الذي لم يحقق متطلبات الدستور فيما يخص فحص الغلاف الخارجي ولصاقه التوسيم.

2.3.3 فحص التففت:

تم إجراء الاختبار على المستحضرات التجارية الحاوية على فيتامين C كما يحدده الدستور حيث تم وضع قرص واحد من كل مستحضر في بيشر يحوي 500 مل من الماء المقطر. لوحظ أن الأشكال المدروسة جميعها تفتت في الزمن المطلوب وانتهى فورانها في أقل من خمس دقائق، وبالتالي فهي مقبولة دستورياً فيما يخص فحص التففت،

أما فيما يتعلق بالشكل المهرب C₃ فهذا الشكل لم يتجاوز فحصي الشكل الخارجي ولا القساوة حيث لوحظ وجود نسبة عالية من المساحيق في العينات المأخوذة لذلك لم يخضع لفحص التفتت.

4.3 فحص تجانس المحتوى:

تمت دراسة تجانس محتوى الأقراص الفوارة بسحق 10 أقراص وأخذ وزن يساوي الوزن الوسطي ثم تمت معايرة فيتامين C في الأقراص بطلها في 25 مل من حمض الكبريت 2N وإضافة 3 مل من محلول النشاء، ثم أخذت 10 مل من الخلاصة وتمت معايرتها بمحلول اليود 0.01N وتم اعتماد القانون الدستوري في الحساب حيث: كل 1 مل من اليود 0.1N يكافئ 8.806 ملغ من فيتامين C كما هو موضح في الجدول (20)

الجدول (20) يبين نتائج معايرة فيتامين C في المستحضرات التجارية

المستحضر الصيدلاني	الكمية (ملغ) العملية من فيتامين C في القرص	الكمية (ملغ) المصرح بها من فيتامين C في القرص	المردود % (النسبة المئوية لفيتامين C)
C ₁	995.87	1000	99.587
C ₂	979.32	1000	97.932
C ₃	570.54	1000	57.054
C ₄	985.98	1000	98.598

يلاحظ من الجدول (20) أن المستحضرات التجارية الحاوية على فيتامين C المصنعة محلياً والمستوردة قد طابقت المتطلبات الدستورية فيما يتعلق بفحص محتوى المادة الفعالة حيث لم تتجاوز المجال (95-105)% والذي يسمح به الدستور، أما مضغوطات فيتامين C والموجودة في السوق الدوائية المحلية بطريقة غير شرعية فلم تتجاوز نسبة المادة الفعالة فيه % (57.054) وهي نسبة منخفضة جداً وغير مقبولة دستورياً، علماً بأن هذا الشكل هو نفس الشكل الذي خالف المتطلبات الدستورية فيما يتعلق بفحوص الغلاف الخارجي والخواص الحسية للأقراص.

الاستنتاج والتوصيات:

- تم في هذا البحث مراقبة جودة بعض المستحضرات التجارية بشكل مضغوطات حاوية على بعض الفيتامينات المنحلة في الماء (C, B₁, B₆, B₁₂) الموجودة في السوق الدوائية المحلية بشكلها المصنع محلياً والمهرب وذلك بالاعتماد على دساتير الأدوية العالمية والمراجع المعتمدة، وتضمنت هذه الفحوص فحص الغلاف الخارجي والخواص الفيزيائية للمضغوطات من قساوة وهشاشة وتفتت وانحلال، وأخيراً تمت معايرة المادة الفعالة في كل مستحضر.
- كانت نتائج المستحضرات الوطنية مطابقة لما يتطلبه الدستور في جميع الحالات المدروسة، أما المستحضرات المهربة فكان بعضها غير مطابق للمواصفات الدستورية كما في حالة مضغوطات فيتامين C المهربة، فقد خالفت المتطلبات الدستورية فيما يتعلق بفحوص الغلاف الخارجي والمواصفات الحسية، ولم تحو أكثر من 57% من كمية فيتامين C المذكورة على العبوة.

- في الأشكال متعددة الصنف الحاوية على فيتامينات (B₁, B₆, B₁₂) حققت المستحضرات الوطنية متطلبات الدستور في حين حقق أحد المستحضرين المهربين متطلبات الدستور وخالفها الآخر مع العلم بأن المستحضرين

المهريين يحملان الاسم التجاري نفسه ولكن الأول منهما شابه المستحضر الأصلي الذي تنتجه الشركة الأم في حين أن الآخر اختلف عنه.

• من الممكن أن تعزى مخالفة المستحضرات المهربة للمواصفات الدستورية إلى الظروف السيئة التي ترافق عمليات التهريب عادة، وذلك لتسهيل عملية النقل، أو إلى أن المستحضر مزور عن الشكل الأصلي.

التوصيات:

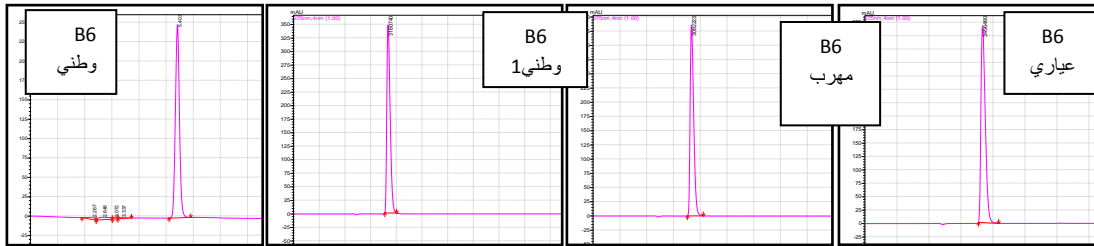
يوصي البحث بزيادة الثقة بالدواء الوطني من جميع الأطراف المتعاملة معه، بما في ذلك الطبيب والصيدلي والمريض، وكذلك إجراء الفحوص الدورية على الأدوية المتداولة في السوق المحلية للتأكد من مطابقتها للمواصفات الدستورية، والابتعاد عن الأدوية التي تتواجد في السوق بطرق غير شرعية بسبب عدم التأكد من مصدرها.

المراجع:

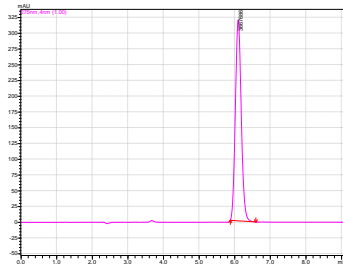
- 1- Bolander FF. *Vitamins: not just for enzymes* University of South Carolina, Department of Biological Sciences, Columbia, SC 29208, USA. bolander@sc.edu.2006
- 2- Eitenmiller, R. R.; Landen, W. O., Jr. Vitamins, In *Analyzing Food for Nutrition Labeling and Hazardous Contaminants*, Jeon, I. J. and Ilkins, W. G., eds., Marcel Dekker, New York, 1995.172-184
- 3- Lieberman, S; Bruning, N; the Real Vitamin & Mineral Book. NY: Avery Group, 3. 1990.pag 15-68
- 4- United State Pharmacopeial Convention, U.S. Pharmacopeia National Formulary, USP 29/NF 24, Nutritional Supplements, Official Monographs, United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2006.page 3330-3332-3082-3083-1350.
- 5- Syriane Drug Reference (SDR), 2009, 437-444
- 6- British Pharmacopoeia Volume III , 2009, 10150-70901-6580.
- 7- International pharmacopeia Volume 4, 2007, page 45-52
- 8- European pharmacopeia, 2005

9- المارديني م. عامر، كتاب مراقبة الأدوية ، منشورات جامعة دمشق، 2007-2008

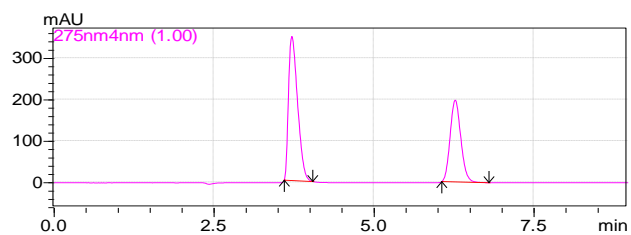
ملحق (1) يبين كروماتوغرامات HPLC للفيتامينات المدروسة (B₁, B₆, B₁₂)



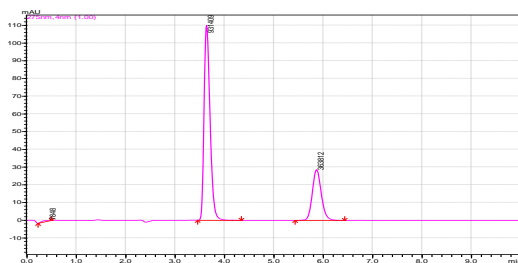
الشكل (1) يبين كروماتوغرامات HPLC لأشكال فيتامين (B₆) المدروسة



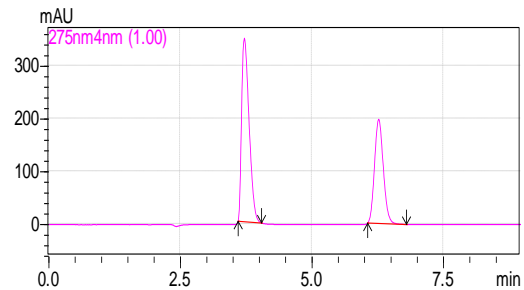
الشكل (3) يبين كروماتوغرام HPLC لفيتامين عياري (B₁)



الشكل (2) يبين كروماتوغرام HPLC للشكل الفيتاميني المركب (B₁, B₆, B₁₂) الوطني



الشكل (5) يبين كروماتوغرام HPLC للشكل الفيتاميني المركب (B₁, B₆, B₁₂) المهرب الثاني



الشكل (4) يبين كروماتوغرام HPLC للشكل الفيتاميني المركب (B₁, B₆, B₁₂) المهرب الأول