



الجمهورية العربية السورية  
وزارة التعليم العالي  
جامعة تشرين  
كلية الصيدلة  
قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية

# مراقبة تجانس محتوى أجزاء المضغوطات القابلة للكسر والمصنعة محلياً

(دراسة أُعدت لنيل شهادة الماجستير في اختصاص تصميم ومراقبة الدواء قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا  
الصيدلانية)

إعداد الطالب

مصطفى صبيره

بإشراف

د. آيات عبود

د. وهاد ابراهيم

2016 - 2015

قدمت هذه الدراسة استكمالاً لمتطلبات نيل درجة الماجستير في تصميم ومراقبة الدواء في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين.

This thesis has been submitted as a partial fulfillment of requirement for the degree of master in Drug Design and Control at Pharmaceutical Department – Faculty of Pharmacy – Tishreen University.

المرشح

مصطفى احمد صبيره



**-تصريح-**

أصّرَح بأن هذا البحث "مراقبة تجانس محتوى أجزاء المضغوطات القابلة للكسر والمصنعة محلياً " لم يسبق أن قُبِل للحصول على شهادة، ولا هو مقدم حالياً للحصول على أية شهادة أخرى.

المرشح

مصطفى احمد صبيره



تاريخ: 31/3/2016

**-Declaration-**

I declare that this work "Analysis of content uniformity for local manufactured part scored tablets" has not been submitted, nor being submitted concurrently for any another degree.

Candidate

Mostafa Ahmad Isbera



Date: 31/3/2016

- شهادة -

نشهد بأن البحث في هذه الأطروحة "مراقبة تجانس محتوى أجزاء المضغوطات القابلة للكسر والمصنعة محلياً" هو نتيجة لدراسة أجراها طالب الدراسات العليا (مصطفى احمد صبيره)، لصالح قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، كلية الصيدلة، جامعة تشرين، لنيل درجة الماجستير اختصاص تصميم ومراقبة الدواء بإشراف

الدكتورة آيات عبود (مدرسة باختصاص مراقبة دوائية في قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية)

الدكتورة وهاد ابراهيم (مدرسة باختصاص صيدلة صناعية في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية).

إن البحث لم يقدم سابقاً، وهو غير مقدم حالياً للحصول على أية شهادة أو درجة علمية أخرى، كما أن الرجوع إلى بحث آخر في هذا الموضوع موثق في النص.

الدكتور المشرف الرئيسي



د. آيات عبود

الدكتور المشرف المشارك



د. وهاد ابراهيم

المرشح



مصطفى احمد صبيره

نوقشت هذه الدراسة بتاريخ 2016 / 3 / 31 وأجيزت

لجنة الحكم:

الدكتور تميم حماد

أستاذ مساعد في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين



الدكتور محمد هارون

مدرّس في قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية- كلية الصيدلة - جامعة تشرين



الدكتورة آيات عبود

مدرسة في قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين



بعد الاطلاع والقيام بالتصويبات المطلوبة:

لجنة الحكم:

الدكتور تميم حماد

أستاذ مساعد في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين



الدكتور محمد هارون

مدرّس في قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية- كلية الصيدلة - جامعة تشرين



الدكتورة آيات عبود

مدرسة في قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين



## كلمة شكر

أتوجّه بالشكر لإدارة جامعة تشرين على عملها المستمر لتطوير البحث العلمي وتقديمها كل الدعم لذلك.

أشكر إدارة كلية الصيدلة والسادة أعضاء الهيئة التدريسية على سعيهم الدائم لرفع السوية العلمية للطلاب

في جميع المراحل الدراسية

وأخص بالذكر السيدة الدكتورة آيات عبود والسيدة الدكتورة وهاد ابراهيم على إشرافهما وتقديمهما كل الدعم

والتوجيه لإنجاز هذا البحث

أتقدم بالشكر للسادة أعضاء لجنة الحكم على الجهود المبذولة في قراءة الأطروحة وتصويبها

كل الشكر والامتنان لكل من كان عوناً وداعماً لي خلال سنوات التحصيل العلمي أهلي والأصدقاء

المرشح

مصطفى احمد صبيره

# المحتويات

الموضوع	الصفحة
ملخص البحث	V
فهرس الجداول	VI
فهرس الأشكال	VIII
جدول الاختصارات	IX
الدراسة النظرية	1
مقدمة عامة	2
<b>الفصل الأول</b>	<b>4</b>
<b>تقسيم المضغوطات</b>	<b>4</b>
1.1- مقدمة	4
2.1- أسباب تقسيم المضغوطات	5
3.1- العوامل التي تجب مراعاتها	8
4.1- العوامل التي تؤثر على فعالية عملية التقسيم	10
<b>الفصل الثاني</b>	<b>15</b>
<b>المعايير والتشريعات الناظمة لعملية كسر المضغوطات</b>	<b>15</b>
1.2- مقدمة	15
2.2- المعايير المطبقة أثناء تصنيع المضغوطات القابلة للكسر وفقاً لدليل FDA	15
3.2- المعايير الدستورية	16
1.3.2- دستور الأدوية الأوروبي	16
2.3.2- دستور الأدوية الأمريكي	17

18.....	الفصل الثالث
18.....	اختبارات المراقبة للمضغوطات
18.....	1.3- مقدمة
18.....	2.3- فحوص المقاومة الميكانيكية
18.....	1.2.3- فحص القساوة
19.....	2.2.3- فحص الهشاشة
20.....	3.3- الفحوص الدستورية
20..	1.3.3- فحص تجانس الوزن
21.....	2.3.3- فحص تجانس لمحتوى
22.....	الفصل الرابع
22.....	الأدوية المدروسة
22.....	1.4- الفورسيميد
22.....	1.1.4- الخصائص الفيزيائية
23.....	2.1.4- الحركية الدوائية
23.....	3.1.4- الاستطابات
23.....	4.1.4- الجرعة
24.....	5.1.4- الآثار الجانبية ومضادات الاستطاب
24.....	6.1.4- التداخلات الدوائية
24.....	7.1.4- تحليل الفورسيميد
25.....	2.4- الوارفارين
25.....	1.2.4- الخصائص الفيزيائية
25.....	2.2.4- الحركية الدوائية
26.....	3.2.4- الاستطابات

26.....	4.2.4- الجرعة.....
26.....	5.2.4- الآثار الجانبية ومضادات الاستطباب.....
26.....	6.2.4- التدخلات الدوائية.....
26.....	7.2.4- تحليل الوارفارين.....
28.....	الدراسة العملية.....
29.....	الفصل الخامس.....
29.....	المواد والطرائق والأجهزة.....
29.....	1.5- المواد والأدوات والأجهزة.....
31.....	2.5- الطرائق المستخدمة.....
31.....	1.2.5- تحضير السلسلة العيارية للفورسيميد.....
32.....	2.2.5- تحضير السلسلة العيارية للوارفارين.....
32.....	3.2.5- الفحوص المجرة على المضغوطة الكاملة.....
33.....	4.2.5- الفحوص المجرة على أنصاف المضغوطات.....
34.....	5.2.5- التحليل الاحصائي.....
35.....	الفصل السادس.....
35.....	النتائج والمناقشة.....
35.....	1.6- الفورسيميد.....
35.....	1.1.6- المضغوطة الكاملة.....
35.....	1.1.1.6- فحص القساوة والهشاشة.....
36.....	2.1.1.6- فحص تجانس الوزن والمحتوى.....
37.....	2.1.6- أنصاف المضغوطات.....
37.....	1.2.1.6- فحص تجانس الوزن والمحتوى.....
47.....	2.2.1.6- الخسارة في الكتلة.....

48.....	3.2.1.6- دراسة تأثير طريقة الكسر المتبعة على المحتوى.
49.....	2.6- الوارفارين.
49.....	1.2.6- المضغوظة الكاملة.
49.....	1.1.2.6- فحص القساوة والهشاشة.
49.....	2.1.2.6- فحص تجانس الوزن والمحتوى.
51.....	2.2.6- أنصاف المضغوظات.
51.....	1.2.2.6- فحص تجانس الوزن والمحتوى.
61.....	2.2.2.6- الخسارة في الكتلة.
61.....	3.2.2.6- دراسة تأثير طريقة الكسر المتبعة على المحتوى.
62.....	7- الاستنتاجات.
65.....	8- التوصيات.
67.....	9- المراجع.
72.....	10- ملحق.
78.....	ملخص اللغة الانكليزية.

## الملخص

يعتبر تقسيم المضغوطات عملية شائعة في مجال إعطاء الدواء. يهدف هذا البحث إلى دراسة تجانس الوزن والمحتوى لأنصاف المضغوطات التجارية للفورسيميد (40ملغ) وللوارفارين (5ملغ) الحاوية على خط كسر والموجودة في السوق السورية، حيث تم الحصول على العينات التجارية من عدة صيدليات واختيار ثلاث شركات دوائية وطبختين من كل شركة لكلاً من الفورسيميد (A, B, C) والوارفارين (X, Y, Z).

أجري فحص الهشاشة والقساوة واختباري تجانس الوزن والمحتوى على المضغوطات الكاملة. تمت عملية تقسيم المضغوطات باستخدام قاطعة المضغوطات، اليد، السكين ثم طبق اختباري تجانس الوزن والمحتوى للأنصاف الناتجة وحساب الخسارة في الكتلة الناتجة عن طرق الكسر المختلفة.

كانت مضغوطات الشركتين A و Y الأكثر قساوة، وكانت الهشاشة مقبولة في جميع الطبقات المدروسة (أقل من 1% حسب الدستور الأوروبي). حققت المضغوطات الكاملة تجانساً في الوزن والمحتوى (الانحراف عن الوزن الوسطي أقل من 7.5%)، وقيم AV للمحتوى أقل من 15 حسب الدستور الأوروبي).

نجحت الأنصاف الناتجة عن عملية الكسر بالقاطعة في تحقيق المتطلبات الدستورية لاختباري تجانس الوزن والمحتوى في جميع الشركات المدروسة، ما عدا أنصاف الشركة Y للوارفارين (تجاوز الانحراف عن الوزن الوسطي 10%)، وقيم AV أكبر من 15) نتيجة لصغر حجم المضغوطات المنتجة من قبل هذه الشركة. كانت الخسارة في الكتلة في جميع الطبقات المدروسة قليلة (أقل من 3%).

كانت مضغوطات الشركتين A و Y صعبة الكسر باليد، وفشلت أنصاف بقية الشركات الناتجة عن استعمال اليد في تحقيق المتطلبات الدستورية لاختباري تجانس الوزن والمحتوى. لم يكن هناك أي تأثير للشخص الذي يقوم بعملية الكسر (شاب أو مسن) على تجانس الوزن والمحتوى للأنصاف الناتجة عن عملية الكسر باليد لمضغوطات الشركة B للفورسيميد. تجاوزت الخسارة في الكتلة 3% لأنصاف الشركتين B, C.

فشلت الانصاف الناتجة عن عملية الكسر بالسكين في تحقيق المتطلبات الدستورية لاختباري تجانس الوزن والمحتوى في جميع الشركات المدروسة وتجاوزت الخسارة في الكتلة 3% في الشركات B, C, X, Z.

**الكلمات المفتاحية:** الفورسيميد، الوارفارين، القساوة، الهشاشة، تجانس الوزن، تجانس المحتوى، اليد، السكين، قاطعة المضغوطات

## فهرس الجداول

الجدول.....	الصفحة
الجدول (1-1): بعض الأدوية شائعة الكسر	4.....
الجدول (2-1): بعض الأمثلة عن تقليل الكلفة الاقتصادية لبعض الأدوية الموجودة في السوق السورية.	7.....
الجدول (3-1): أنماط المضغوطات التي يجب عدم كسرها.	8.....
الجدول (1-3): الاختلافات المسموح بها حسب دستور الأدوية الأوروبي.	20.....
الجدول (1-5): الأجهزة المستخدمة في الدراسة.	29.....
الجدول (2-5): عينات الفورسيמיד التجارية المدروسة.	30.....
الجدول (3-5): عينات الوارفارين التجارية المدروسة.	30.....
الجدول (1-6): فحص القساوة والهشاشة لمضغوطات الفورسيמיד التجارية.	35.....
الجدول (2-6): اختبار تجانس الوزن لمضغوطات الفورسيמיד الكاملة من دون كسر.	36.....
الجدول (3-6): اختبار تجانس المحتوى (%) لمضغوطات الفورسيמיד الكاملة من دون كسر.	37.....
الجدول (4-6): اختبار تجانس الوزن لأنصاف مضغوطات الفورسيמיד الناتجة عن عملية الكسر بالقاطعة.	38.....
الجدول (5-6): اختبار تجانس المحتوى (%) لأنصاف مضغوطات الفورسيמיד الناتجة عن عملية الكسر بالقاطعة.	40.....
الجدول (6-6): اختبار تجانس الوزن لأنصاف مضغوطات الفورسيמיד الناتجة عن عملية الكسر باليد.	42.....
الجدول (7-6): اختبار تجانس المحتوى (%) لأنصاف مضغوطات الفورسيמיד الناتجة عن عملية الكسر باليد.	43.....
الجدول (8-6): نتائج اختبار ستيودنت لمقارنة تأثير الشخص الذي يقوم بكسر المضغوطة باليد على محتوى أنصاف المضغوطات الناتجة.	44.....
الجدول (9-6): نتائج اختبار فيشر لدراسة التباينات بين عمليتي الكسر باليد.	44.....
الجدول (10-6): اختبار تجانس الوزن لأنصاف مضغوطات الفورسيמיד الناتجة عن عملية الكسر بالسكين.	45.....

- الجدول (6-11): اختبار تجانس المحتوى لأنصاف مضغوطات الفورسيمييد الناتجة عن عملية الكسر بالسكين.....46
- الجدول (6-12): الخسارة في الكتلة (%) لمضغوطات الفورسيمييد الناتجة عن طرق الكسر المتبعة.....47
- الجدول (6-13): نتائج اختباري فيشر وستيودنت لمقارنة تأثير طريقة الكسر على محتوى الفورسيمييد في أنصاف المضغوطات.....48
- الجدول (6-14): فحص القساوة والهشاشة لمضغوطات الوارفارين التجارية.....49
- الجدول (6-15): اختبار تجانس الوزن لمضغوطات الوارفارين الكاملة من دون كسر.....50
- الجدول (6-16): اختبار تجانس المحتوى (%) لمضغوطات الوارفارين الكاملة من دون كسر.....51
- الجدول (6-17): اختبار تجانس الوزن لأنصاف مضغوطات الوارفارين الناتجة عن عملية الكسر بالقاطعة.....52
- الجدول (6-18): اختبار تجانس المحتوى (%) لأنصاف مضغوطات الوارفارين الناتجة عن عملية الكسر بالقاطعة.....54
- الجدول (6-19): اختبار تجانس الوزن لأنصاف مضغوطات الوارفارين الناتجة عن عملية الكسر باليد.....56
- الجدول (6-20): اختبار تجانس المحتوى (%) لأنصاف المضغوطات الناتجة عن عملية الكسر باليد.....57
- الجدول (6-21): اختبار تجانس الوزن لأنصاف مضغوطات الوارفارين الناتجة عن عملية الكسر بالسكين.....58
- الجدول (6-22): اختبار تجانس المحتوى (%) لأنصاف المضغوطات الناتجة عن عملية الكسر بالسكين.....60
- الجدول (6-23): الخسارة في الكتلة (%) لمضغوطات الوارفارين الناتجة عن طرق الكسر المتبعة.....61
- الجدول (6-24): نتائج اختباري فيشر وستيودنت لمقارنة تأثير طريقة الكسر على محتوى الوارفارين في أنصاف المضغوطات الناتجة.....62
- الجدول (6-25): ملخص النتائج التي تم الحصول عليها.....63

## فهرس الأشكال

الصفحة	الشكل
12.....	الشكل (1-1): قاطعة المضغوطات.....
13.....	الشكل (2-1): طرائق الكسر باليد.....
22.....	الشكل (1-4): البنية الكيميائية للفورسيميد.....
25.....	الشكل (2-4): البنية الكيميائية للوارفارين.....
30.....	الشكل (1-5): القاطعة المستخدمة في الدراسة.....
31.....	الشكل (2-5): السلسلة العيارية للفورسيميد.....
32.....	الشكل (3-5): السلسلة العيارية للوارفارين.....

## جدول الاختصارات

شرح الاختصار	الاختصار
Acceptance Value	AV
European Pharmacopeia	Eur. Ph.
Food and Drug Administration	FDA
United States Pharmacopeia	USP
International Normalized Ratio	INR
Prothrombin Time	PT
Reference Listed Drug	RLD
Angiotensin Converting Enzyme	ACE

الدراسة النظرية

**Theoretical Study**

## مقدمة عامة

تعتبر عملية كسر المضغوطات ممارسة شائعة في مجال إعطاء الدواء حيث قدرت دراسة ألمانية أن (24,1%) من الأدوية الموجودة بالسوق الدوائية هي أدوية قابلة للتقسيم أو الكسر. يعد احتواء المضغوظة على خط كسر من الأمور الضرورية لكي تتمكن من كسرها. لكن قد يكون هذا الخط في بعض الأحيان غير مخصص من أجل كسر المضغوطات وبالتالي قد نحصل على أجزاء غير متساوية. إن كسر المضغوطات بشكل غير متساوي، يعني اختلافاً بالجرع المأخوذة من قبل المريض وهذا يعتبر مشكلة في بعض الأحيان، خصوصاً بالنسبة للأدوية ذات النافذة العلاجية الضيقة، واختلاف الجرع يؤدي الى حدوث آثار جانبية غير مرغوبة. بالإضافة إلى خط الكسر، تلعب عوامل أخرى دوراً هاماً في عملية كسر المضغوطات، كالشكل الخارجي للمضغوظة وقساوتها، كذلك طريقة الكسر المتبعة حيث يمكن استخدام عدة طرائق: كاليد - أو أداة حادة (سكين أو مقص) - أو قاطعة المضغوطات (Tablet Splitter).

على الرغم من الانتشار المتزايد لعملية تقسيم المضغوطات، لا يوجد حتى الآن معايير ناظمة لهذه العملية في دستور الأدوية الأمريكي، لكن قام دستور الأدوية الأوروبي عام 2002 بوضع معايير لضبط عملية تقسيم المضغوطات الحاوية على خط كسر. تضمنت هذه المعايير اختباري تجانس الوزن والمحتوى للأجزاء الناتجة عن عملية الكسر. تم حذف اختبار تجانس المحتوى والإبقاء على اختبار تجانس الوزن في الدستور الأوروبي الخامس.

### أهمية البحث:

- تأتي أهمية هذا البحث من أهمية عملية كسر المضغوطات نظراً لما تقدمه هذه العملية من فوائد:
- تحقق في المجال الصحي مرونة بالجرعة التي تعتبر أهم ميزة خصوصاً بالنسبة للبرامج العلاجية التي تتطلب زيادة أو إنقاص تدريجي للجرعة. إضافةً لذلك فإنها تقدم سهولة البلع للعديد من المرضى وخصوصاً الأطفال والشيوخ الذين يواجهون صعوبة ببلع المضغوطات (الكبيرة منها). كما تساهم في التخفيف من الآثار الجانبية للأدوية مع الحفاظ على الفعالية العلاجية نفسها.
- تساعد هذه العملية في تأمين الجرع اللازمة للمرضى الذين يستخدمون أدوية غير متوفرة إلا بعبوات أعلى خصوصاً في السنوات الخمس الأخيرة في سوريا.
- تساهم في تقليل التكلفة العلاجية على المريض فمثلاً: يشتري المريض علبة دواء تحوي مضغوطات ذات جرعة مضاعفة للتي يحتاجها ومن ثم يقوم بتقسيمها للحصول على الجرعة المطلوبة وبذلك يكون قد ضاعف عدد الجرع التي يملكها بسعر أقل ولمدة أطول.

## أهداف البحث:

- يهدف هذا البحث الإجابة على تساؤلات عدة من خلال دراسة تجانس المحتوى لأجزاء المضغوطات الأكثر شيوعا بالتقسيم في سوريا وهذه التساؤلات تتضمن:
- هل عملية تقسيم المضغوطات آمنة وفعالة بالنسبة للمريض؟
  - مقارنة بين الطرائق المستخدمة لإنجاز عملية تقسيم المضغوطات وهل الفروق والاختلافات فيما بينها ذات أهمية؟.

## الفصل الاول

### تقسيم المضغوطات (Tablet splitting)

#### 1.1- مقدمة:

تعرف عملية تقسيم المضغوطات بأنها عملية قطع المضغوطات الحاوية على خط كسر للحصول على جزأين في حال احتوت المضغوطة على خط كسر واحد أو الحصول على أربعة أجزاء في حال احتوت على خطي كسر [1-3].

تعتبر عملية كسر المضغوطات ممارسة شائعة في مجال إعطاء الدواء حيث قدرت دراسة ألمانية أن 24.1% من الأدوية الموجودة في السوق هي أدوية قابلة للكسر [4]. تحقق عملية تقسيم المضغوطات القابلة للكسر صحياً مرونة بالجرعة خصوصاً بالنسبة للبرامج العلاجية التي تتطلب زيادة أو إنقاص تدريجي للجرعة. إضافة لذلك فإنها تقدم سهولة البلع للعديد من المرضى وخصوصاً الأطفال والشيوخ الذين يواجهون صعوبة ببلع المضغوطات.

في الواقع، الدافع الأول وراء هذه العملية هو تقليل الكلفة المادية على المريض خصوصاً مع ارتفاع تكاليف الرعاية الصحية [5].

هناك الكثير من الأدوية الشائع استخدامها كأجزاء مضغوطة. يوضح الجدول (1-1) بعض الأمثلة عن هذه الأدوية [6-7].

جدول (1-1): بعض الأدوية شائعة الكسر

بعض الأدوية شائعة الكسر			
أملوديبين	لوفاستاتين	كابوتوبريل	اميتريبتيلين
اتينولول	ميتوبرولول	اينالابريل	لوراتادين
اسيتالوويرام	اولانازين	لورازيبام	فوسينوبريل
كلونازيبام	برافاستاتين	غابابنتين	سبيروفلوكساسين
دوكسازوسين	روزوفاستاتين	سبيرونولاكتون	فيراباميل
فيناستريد	سيراتراين	بروميتازين	ميرتازيبين
ليفوتيروكسين الصوديوم	سيلدينافيل	فاموتيدين	كيتونازول
ليزينوبريل	سيمفاستاتين	ترامادول	كاريزوبرودول

أخذت عملية تقسيم المضغوطات في سوريا تلقى انتشاراً واسعاً خصوصاً في السنوات الخمس الأخيرة نظراً لعدم توفر بعض الجرعات الدوائية في السوق الدوائية. كما ساعد ارتفاع ثمن الأدوية أيضاً في انتشار هذه العملية.

## 2.1- أسباب تقسيم المضغوطات:

تم إجراء العديد من الدراسات الإحصائية التي كان الهدف منها هو سؤال المريض عن الأسباب التي تدفعه لعملية كسر المضغوطات. من بين هذه الدراسات دراسة أجريت في هولندا عام 2002 [8]. شملت الدراسة عينة مؤلفة من 275 مريض يقومون بعملية كسر للمضغوطات. تم سؤالهم عن الأسباب التي تدفعهم للقيام بعملية الكسر مع استبعاد تأثير العامل المادي.

أظهرت النتائج أنه في 69% من الحالات كانت عملية الكسر تتم من أجل الحصول على الجرعة المرغوبة التي يصفها الطبيب، 17% من الحالات رغبة شخصية من المريض في الحصول على جرعات منخفضة، 13% من الحالات لتسهيل عملية البلع، و 1% لأن الصيدلاني قد نصح المريض بتناول أجزاء من المضغوطة.

سنستعرض فيما يلي أهم الفوائد التي تحققها عملية كسر المضغوطات وهي:

### - المرونة في الجرعة (Dose flexibility):

تعني المرونة في الجرعة القدرة على إيصال الجرعة المحددة للمريض بدقة وبسهولة حسب حاجة المريض [9] وخاصةً لكبار السن وللأطفال الذين يحتاجون في بعض الأحيان إلى جرعات أقل من تلك الموجودة في السوق [10].

الدقة في الجرعة مهمة جداً في حالة البرامج والخطط العلاجية التي تتطلب زيادةً أو انقاص تدريجي للجرعة حيث يقوم الطبيب بتغيير الجرعة بناءً على نتائج الفحوص والاختبارات الدورية للمريض، كما هو الحال في:

➤ أدوية الأمراض المزمنة كمثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors ACE) المستخدمة في معالجة ارتفاع الضغط الدموي، والستاتينات (statins) المستخدمة في معالجة ارتفاع شحوم الدم [11-12].

➤ الأدوية ذات الهامش العلاجي الضيق التي تحسب جرعتها بشكل دقيق مثل مضادات التخثر الفموية كالوارفارين (Warfarin)[13], كذلك الأمر بالنسبة لليفوثيروكسين (Levothyroxine) عند المرضى المصابين باضطرابات الغدة الدرقية[14].

كما يلجأ الأطباء في بعض الأحيان إلى وصف أجزاء من المضغوطة بدلاً من المضغوطة الكاملة بسبب عدم توفر المضغوطات ذات الجرعات الأقل وذلك:

➤ للتخفيف من الآثار الجانبية للدواء مع الحفاظ على الفعالية العلاجية نفسها خصوصاً اذا كان الدواء يملك آثاراً جانبية كثيرة وخطيرة في بعض الأحيان[15].

➤ لتقليل الآثار الجانبية الناجمة عن المشاركة بين أكثر من صنف دوائي في نفس الوقت.

### - السهولة في البلع (Ease of swallowing):

تعد هذه الميزة في غاية الأهمية خصوصاً بالنسبة للأطفال الذين يضطرون إلى تناول المضغوطات بدلاً من الأشكال السائلة كالشرابات وذلك عندما لا تتوفر أشكال صيدلانية سائلة من المادة الدوائية.

تعتبر مهمة أيضاً للمرضى كبار السن الذين يواجهون صعوبة في بلع المضغوطات خصوصاً في حال المضغوطات الكبيرة الحجم[16-17]

### - تقليل الكلفة الاقتصادية (Cost saving):

زادت أهمية تقليل الكلفة الاقتصادية في السنوات العشرة الأخيرة نتيجةً لارتفاع تكاليف الرعاية الصحية خصوصاً على المرضى كبار السن الذين يتناولون باستمرار أكثر من صنف دوائي، مما زاد العبء المادي عليهم وعلى شركات التأمين الصحي والمشافي والمؤسسات الحكومية[18].

وبالتالي كان خيار كسر المضغوطات من الخيارات المفضلة لدى المريض كونها تقلل عدد الجرعات التي يحتاج شراءها (غالباً ما يكون سعر المضغوطات ذات الجرعات المختلفة متقارباً). يشتري المريض المضغوطات التي تحوي جرعة مضاعفة من الجرعة المطلوبة ويقوم بكسرها ليحصل على الجرعة المحددة له وبالتالي يصبح لديه عدد من الجرعات أكبر مما لو اشترى المضغوطات التي تحوي الجرعة المحددة والنتيجة تخفيض التكلفة المادية على المريض والتي يمكن أن تصل في بعض الأحيان الى 50%[19].

أظهرت دراسة تمت من قبل الباحث (Cohen) عام 2000 أنه يمكن توفير حوالي 1.45 بليون دولار سنوياً من خلال عملية كسر المضغوطات لاثني عشر صنفاً دوائياً من الأدوية النفسية (Psychotropic Medications) [20]. أظهر الباحث نفسه في عام 2002 أنه يمكن توفير حوالي 1.7 بليون دولار سنوياً عندما يتم كسر المضغوطات لسبعة أنواع من الأدوية المضادة للاكتئاب (Antidepressant Medications) الى جزأين [21].

أظهرت دراسة تمت عام 2002 على مجموعة الستاتينات (Statins) الخافضة لشحوم الدم على أنه تم توفير حوالي 6.8 دولار على كل مريض في العام الواحد عندما استخدمت عملية كسر المضغوطات (مع المحافظة على الفعالية العلاجية نفسها) [22].

يوضح الجدول (1-2) بعض الأمثلة عن امكانية تقليل الكلفة الاقتصادية من خلال عملية تقسيم المضغوطات ذات الجرعة المضاعفة إلى نصفين لبعض الأدوية الموجودة في السوق السورية حيث قمنا بإجرائها بتاريخ 2015/7/11.

جدول (1-2): بعض الأمثلة عن تقليل الكلفة الاقتصادية لبعض الأدوية الموجودة في السوق السورية

الدواء	المقدار الدوائي (ملغ)	عدد المضغوطات	السعر (ليرة سورية)	نسبة التوفير
لوزارتان البوتاسيوم	50/25	20/20	175/120	27%
كابتوبريل	50/25	20/20	165/135	38.8%
روزوفاستاتين	20/10	20/20	715/415	13.8%
اتينولول	100/50	30/30	145/135	46.2%
اينالابريل	20/10	20/20	165/135	38.8%
ميتوبرولول	100/50	50/50	165/150	45%
اتورفاستاتين	40/20	10/10	430/245	12.2%
ليزينوبريل	20/10	20/10	180/145	37.9%
بيزوبرولول	10/5	20/20	150/120	37.5%
ميتفورمين	1000/500	30/30	180/150	40%
سيراتراين	100/50	30/30	320/180	12.5%

### 3.1- العوامل التي تجب مراعاتها:

كما رأينا فإن الفوائد العلاجية والاقتصادية التي تدفع المرضى لعملية كسر المضغوظات كثيرة، إلا أنه يجب توخي الحذر والانتباه في العديد من الحالات:

#### - المضغوظات غير الحاوية على خط كسر (Unscored Tablets):

قد يلجأ الأطباء في بعض الأحيان إلى وصف أجزاء لمضغوظات غير حاوية على خط كسر. إن عملية الكسر لهذه المضغوظات ستؤدي إلى أجزاء غير متساوية وبالتالي لن يتمكن المريض من تناول الجرعة المحددة له. تكون نتيجة هذه العملية إما عدم الحصول على الفعالية العلاجية المرغوبة في حال كانت الجرعة المتناولة قليلة أو إلى تأثيرات جانبية كبيرة في حال الجرعات العالية. لذلك يجب عدم كسر المضغوظات غير الحاوية على خط كسر [23].

#### - المضغوظات الملبسة (Coated Tablets):

يتم تلبس المضغوظات لغايات مختلفة. قد يؤدي كسر المضغوظات الملبسة إلى عدد من المشاكل. يوضح الجدول (1-3) بعض أنماط المضغوظات الملبسة والتي يجب عدم كسرها [23].

الجدول (1-3): أنماط المضغوظات التي يجب عدم كسرها

نوع المضغوظة	مثال
المضغوظات الملبسة بالفلم	دونزيبيل، تاموكسيفين، نيفيديبين، ازاتيوبرين
المضغوظات مضبوطة التحرر	ترامادول SR، سيفاكلور CD، كلوريد البوتاسيوم
المضغوظات الملبسة معوياً	ميسالازين، فالبروات الصوديوم، بانتوبرازول، دي بيردامول

قد تلبس المضغوظات تلبساً معوياً لعدة غايات كحماية المعدة من التأثير المخرش لبعض المواد الدوائية، أو بهدف حماية المادة الدوائية من التخراب بفعل حموضة أو أنزيمات المعدة، أو لامتصاص المادة الدوائية في الأمعاء. إن عملية كسر هذا النوع من المضغوظات سوف يؤدي إلى تحرر المادة الدوائية في المعدة بدلاً من الأمعاء وبالتالي سوف تلغي الهدف من عملية التلبس لذلك يجب عدم كسر المضغوظات الملبسة تلبساً معوياً [24].

قد تلبس المضغوطات بالفلم بهدف إخفاء الطعم غير المقبول لبعض المواد الدوائية، وبالتالي عملية الكسر سوف تؤدي الى إظهار هذا الطعم غير المستحب.

قد يكون الهدف من عملية التلبس إبطاء تحرر المادة الدوائية (مديدة التحرر) حيث تتحرر المادة الدوائية ببطء أثناء مرورها في الجهاز الهضمي من أجل الحصول على تراكيز بلاسمية ثابتة للمادة الدوائية في الدم لفترة زمنية أكثر من 12 ساعة. إن عملية الكسر تؤدي الى التحرر المفاجئ والسريع للمادة الدوائية مما يلغي دور عملية التلبس. قد يسبب ذلك أثاراً جانبية خطيرة نتيجة تحرر كمية كبيرة من المادة الدوائية دفعة واحدة، وبالتالي يجب عدم كسر هذا النوع من المضغوطات[25].

### - ثباتية المواد الدوائية (Drug Stability):

إن مشكلة ثباتية المواد الدوائية في الأجزاء الناتجة عن عملية الكسر تظهر بشكل واضح عندما يتم تخزين الأجزاء في حافظات خاصة لفترة زمنية معينة ريثما يتم تناولها. يلاحظ ذلك حين لا يستطيع المريض القيام بعملية الكسر بنفسه، حيث يقوم شخص آخر بكسر المضغوطات له. عادة ما تحتوي الحافظة على عدة أنواع دوائية، وبالتالي فإن الحافظة سوف تفتح عدة مرات يومياً وستكون الأجزاء عرضة للرطوبة والهواء والضوء. يؤدي ذلك الى تخراب جزء من المادة الدوائية خصوصاً اذا كان الدواء حساس للمؤثرات الخارجية وبالتالي سوف يتلقى المريض جرعة من المادة الدوائية أقل من الجرعة المرغوبة. كما قد تحصل في بعض الأحيان تأثيرات جانبية غير مرغوبة بفعل نواتج التخراب[26].

### - الأدوية ذات الهامش العلاجي الضيق (Drug With Narrow Therapeutic Index):

يقصد بها الأدوية التي يكون الفرق فيها بين التركيز البلازمي الأقصى الفعال للمادة الدوائية (الذي يشكل عتبة السمية) وبين التركيز البلازمي الأدنى (الذي يشكل عتبة الفعالية) قليل مثل الوارفارين والديجوكسين. قد تؤدي عملية الكسر غير الدقيق لمضغوطات هذا النوع من الأدوية إلى جرعة تختلف عن الجرعة المحددة (زيادة أو نقصاناً) ويرافق ذلك تأثيرات جانبية غير مرغوبة، لذلك يجب الانتباه والحذر أثناء تقسيم مضغوطات هذا الأدوية[27].

أظهرت إحدى الدراسات التي تمت على مضغوطات الديجوكسين ذي الهامش العلاجي الضيق، أن عملية الكسر لهذه المضغوطات أدت الى أجزاء انحرفت أوزانها بمقدار أكبر من 15% (58 جزء من أصل 160 جزء) عن الوزن الوسطي مما قد يؤدي الى الحصول على جرعات غير دقيقة[28].

#### 4.1- العوامل المؤثرة على فعالية عملية التقسيم:

على الرغم من المزايا والفوائد التي تقدمها عملية كسر المضغوطات إلا أن هنالك العديد من المشاكل التي قد تلاحظ أثناء عملية الكسر. أظهرت العديد من الدراسات أن المضغوطات الحاوية على خط كسر قد تكون صعبة أو مستحيلة الكسر في بعض الأحيان (Difficulty of breaking) [29-31] وتظهر تباينات في أوزان الأجزاء المنقسمة (Unequal parts) [10,32-33] وخسارة في الكتلة (Loss of mass) [34].. يعود هذا في الواقع للعديد من العوامل التي تؤثر على عملية التقسيم وهي:

#### - خط الكسر (Score line):

تحمل العديد من المضغوطات الموجودة في السوق الدوائية على سطحها إشارة تدل على خط الكسر [35]. قد يكون هناك خط واحد على سطح المضغوطة بحيث ينصفها إلى نصفين وقد نشاهد في بعض الأحيان على سطح بعض المضغوطات خطين متصاليين بحيث يمكن كسرها والحصول على أربعة أجزاء.

لا يعني وجود خط على سطح المضغوطة دوماً أنه يمكن كسرها الى أجزاء متساوية. فقد تحمل المضغوطات في بعض الأحيان خط على سطحها، صمم لغايات مختلفة مثل تجميل المظهر الخارجي للمضغوطة أو للتمييز بين عيارات مختلفة من المضغوطات لنفس المادة الدوائية. قد نحصل في حالة كسر هذه المضغوطات على أجزاء غير متساوية. درست عملية كسر المضغوطات من قبل مرضى أعمارهم فوق 70 عام لصنفين تجاريين من مضغوطات الغليبيريد (Glyburide) الخافضة لسكر الدم [36]. كانت المضغوطات في كلا الصنفين صعبة الكسر باليد. عزي السبب الى التصميم السيئ لخط الكسر (Bad performance of score line).

قد يكون الخط على سطح المضغوطات وظيفي أي أنه يسهل عملية الكسر ويساعد في الحصول على أجزاء متساوية. تفضل العديد من الدراسات أن يكون الخط عميقاً وعلى كلا الجهتين من المضغوطة، حيث أن وجود خط الكسر على كلا الجهتين يعطي نتائج أفضل من وجوده على جهة واحدة فقط [38].

#### - قساوة المضغوطات (Hardness):

يجب ألا تكون المضغوطات هشة حيث أن عملية الكسر تؤدي الى ضياع قسم مهم من المادة الدوائية [38]. بالمقابل تؤدي القساوة الزائدة للمضغوطات إلى مضغوطات قاسية وصعبة الكسر باليد خصوصاً من قبل المرضى الكبار في السن.

في إحدى الدراسات التي تمت على مضغوطات هيدروكلورثيازيد (Hydrochlorothizide 50 mg)، وجد 80% من المرضى المتطوعين صعوبة في كسر هذه المضغوطات باليد نتيجة القساوة الزائدة [39].

### - الشكل، الحجم، وعدد الأجزاء (Shape, Size and Part Number):

يلعب حجم المضغوطات دوراً هاماً في عملية التقسيم حيث يؤدي حجمها الصغير في بعض الأحيان إلى صعوبة كسرها باليد وانحرافات في الوزن للأجزاء أكبر من تلك الملاحظة عند كسر المضغوطات الكبيرة الحجم [40,34]. بينت إحدى الدراسات الألمانية التي تمت على مضغوطات مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE inhibitors) أن 25% منها كانت غير قابلة للكسر باليد وذلك بسبب الحجم الصغير لها مما تطلب أداة حادة للقيام بعملية الكسر [41].

بالإضافة للحجم، يلعب الشكل الخارجي للمضغوطات دوراً هاماً في عملية التقسيم. لاحظت إحدى الدراسات التي تمت على مجموعتين من المضغوطات لنفس المادة الدوائية، أحدهما ذات شكل متطاوّل والأخرى ذات شكل دائري. أن الخسارة في الكتلة وانحرافات الوزن للأجزاء تكون مهمة في المضغوطات ذات الشكل المتطاوّل مقارنة بالمضغوطات دائرية الشكل التي وصلت الخسارة فيها إلى 2.6% [34].

يلعب عدد الأجزاء المراد الحصول عليها دوراً هاماً في عملية التقسيم، فعملية كسر المضغوطات الحاوية على خطي كسر للحصول على أربعة أجزاء هي أكثر صعوبة من كسر المضغوطات للحصول على جزئين. كذلك كانت انحرافات الوزن للأجزاء الأربعة عن الوزن الوسطي أكبر من تلك الملاحظة في حالة الجزئين. بينت إحدى الدراسات أن الخسارة في الوزن تجاوزت 14% عندما كسرت مضغوطات لأدوية مضادة للتخثر إلى جزئين وتجاوزت 27% عندما كسرت إلى أربعة أجزاء [42].

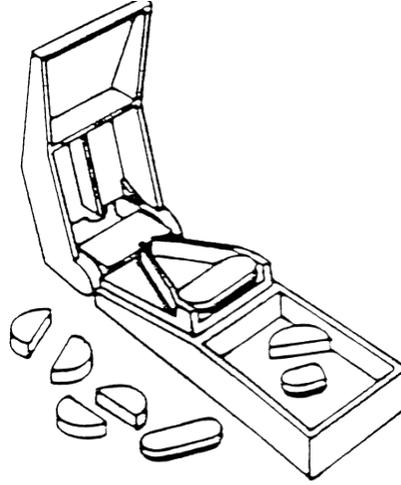
يمكن التقليل من المشاكل الملاحظة عند كسر المضغوطات من خلال التغيير في شكل وحجم المضغوطات، وهو أحد الخيارات المتاحة للمنتجين كاقترح الشكل المتطاوّل بدلاً من الشكل الدائري ومضغوطات ذات حجم كبير مقارنة بمضغوطات صغيرة الحجم [43].

### - طريقة الكسر المتبعة (Splitting Methods):

يوجد في الواقع العديد من الطرائق المستخدمة لعملية كسر المضغوطات الحاوية على خط كسر، ولكن الطرائق الأكثر شيوعاً هي استخدام قاطعة المضغوطات، اليد، والسكين.

## a - قاطعة المضغوطات (Tablet Splitter):

وهي عبارة عن جهاز صغير متوفر في الصيدليات بأشكال وأحجام مختلفة حيث توضع المضغوظة في المكان المخصص لها داخل القاطعة وتتم عملية الكسر من خلال شفرة موجودة في القسم العلوي من القاطعة (شكل 1-1).



شكل 1-1: قاطعة المضغوطات

قام Carr Lopez بدراسة مدى تقبل المريض لاستخدام قاطعة المضغوطات [16]. بينت الدراسة أن معظم المرضى لاحظوا بأنها سهلة الاستخدام ولا تسبب ضياع في المادة الدوائية ولا تؤثر على التزامهم بالعلاج, بينما قال 6% من المرضى أنها لم تكن سهلة عند الاستخدام وأنهم لن يستخدموها وإن قلت من التكاليف المادية عليهم وعللوا السبب بأنهم لم يحصلوا على أجزاء متساوية.

لوحظت العديد من المشاكل المرافقة لاستخدام القاطعة مثل عدم تناسب حجم المضغوظة مع المكان المخصص للمضغوظة المراد تقسيمها والحصول بالتالي على أجزاء غير متساوية. كما أن استخدام نفس القاطعة لعدة أصناف دوائية قد يسبب خطر التلوث بمساحيق المواد الدوائية وهذا ما قد يسبب خطراً على صحة المريض [43]..

يعد استخدام قاطعة المضغوطات هو الأفضل مقارنةً مع استعمال اليد أو السكين. يلغي استخدام القاطعة مشكلة الصعوبة في عملية الكسر الملاحظة عند استعمال اليد ويساعد بشكل كبير في الحصول

على أجزاء متساوية[44]. كما يقلل استعمال القاطعة بشكل كبير من الخسارة في الكتلة للأجزاء الناتجة عن عملية الكسر بالسكين.

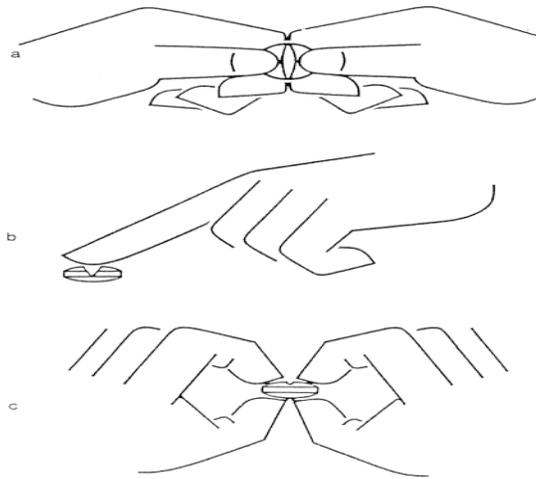
### b- استخدام اليد (Hand):

يعد استخدام اليد في عملية كسر المضغوطات من الخيارات الممكنة، الا أن المشكلة الأساسية المرافقة لذلك تكمن في صعوبة كسر المضغوطات في بعض الأحيان خصوصاً من قبل المرضى كبار السن. إضافةً لذلك يجب دائماً مراعاة عامل من يقوم بعملية الكسر ( شاب أو مسن) أي الاختلاف في قوة الكسر المطبقة على المضغوظة.

قد تؤدي عملية الكسر باليد الى الحصول على أجزاء غير متساوية. احدى الدراسات التي أنجزت على مضغوطات ( Hydrochlorothizide 50 mg ) التي تمت فيها عملية الكسر باستخدام اليد، كان وزن 40% من الأجزاء الناتجة خارج المجال الدستوري 85-115% لدستور الأدوية الأوروبي[39].

قارنت دراسة اخرى الخسارة في الكتلة لمضغوطات ( Sertraline100mg ) المقسومة بواسطة اليد مع الخسارة الناتجة عن الكسر بواسطة القاطعة[45]. وجدت الدراسة أن الخسارة كانت متقاربة حيث كانت 0.06% عند استخدام اليد و0.08% عند استخدام القاطعة.

تلعب خبرة الشخص الذي يقوم بعملية الكسر دوراً هاماً، فتدريب المريض على كيفية الكسر الصحيح للمضغوطات قد يؤدي الى العديد من الفوائد كسهولة الكسر وتقليل الخسارة في الوزن حيث أن هناك العديد من طرائق الكسر اليدوي للمضغوطات. يوضح الشكل (1-2) ثلاث طرائق ممكنة لكسر المضغوطات باليد[43].



شكل 1-2: طرق الكسر باليد

قامت إحدى الدراسات بتطبيق طريقتي كسر يدويتين مختلفتين على 10 صيغ مختلفة من المضغوطات فوجد أن الانحراف المعياري للوزن (في ثلاث صيغ فقط من أصل 10 صيغ) كان مختلفاً عن الوزن النظري بين طريقتي الكسر المتبعين[46].

قارنت إحدى الدراسات عملية كسر المضغوطات لأدوية خافضة لسكر الدم من قبل مجموعتين من المرضى كبار السن. تم تدريب إحدى المجموعات على طريقة الكسر المناسبة باليد بينما لم يتم تدريب المجموعة الثانية. وجدت المجموعة المدربة ألماً أقل بالإضافة لسهولة في الكسر أفضل بمرتين مقارنة مع المجموعة الأخرى. كما كان التجانس في الأوزان للأجزاء الناتجة عن عملية الكسر باليد من قبل المجموعة المدربة أفضل بثلاث مرات من المجموعة الأخرى[36].

تساعد عملية الكسر المسبق للمضغوطات في الصيدلية في التحسين من جودة عملية التقسيم. يقوم الصيدلي المتمكن من عملية كسر المضغوطات بالقيام بعملية الكسر وهذا يساعد في الحصول على جرعات مضبوطة أكثر. هذا هو الحال عندما قام الصيدلي بكسر مضغوطات الميركابتوبورين للأطفال بدلاً من قيام الأهل بعملية الكسر[10]. كانت الأجزاء الناتجة عن قيام الصيدلي بعملية الكسر أكثر دقة مقارنة بتلك الناتجة عن كسر المضغوطات من قبل الأهل. تحمل عملية الكسر من قبل الصيدلي العديد من المشاكل مثل نقص في ثباتيه الأجزاء وزيادة في الهشاشة نتيجة امتصاصها الرطوبة كنتيجة لاحتفاظ الأجزاء في حافظة الأدوية ريثما يتم تناوله من قبل المريض.

### c - استخدام السكين (knife):

يساعد استخدام السكين على التخلص من مشكلة الصعوبة في عملية الكسر الملاحظة عند استعمال اليد، إلا أن الخسارة في الوزن تكون أكبر بكثير عند استعمال السكين.

في إحدى الدراسات التي تمت على مضغوطات اللينزوبريل (Linsopril) كانت الخسارة في الكتلة عند عملية الكسر بالسكين 11,87%، بينما كانت حوالي 5,11% عند استعمال اليد[28]. كذلك بينت إحدى الدراسات التي تمت على مضغوطات الغليبوريدي (Glyburide) أن الخسارة في الكتلة مهمة عند استخدام القاطعة بينما كانت 2,6% عند استخدام السكين وهي أكبر بـ 6.5 مرة من الخسارة الناتجة عن الكسر باليد [39].

كما أدى استعمال السكين في الدراسة التي تمت على مضغوطات اللينزوبريل (Linsopril) إلى الحصول على أجزاء غير متساوية حيث انحرف وزن (88 جزء من أصل 196 جزء) عن الوزن الوسطي بمقدار أكبر من 15%.

## الفصل الثاني

### التشريعات والمعايير الناظمة لعملية تقسيم المضغوطات

#### 1.2 - مقدمة:

كما ذكرنا سابقاً ليست جميع المضغوطات قابلة للكسر، فلكي نتأكد من كسرها يجب أن تكون مجهزة بخط كسر (Score Line). لكن في بعض الأحيان يكون هذا الخط غير وظيفي ولا يساعد على الكسر وبالتالي نحصل على أجزاء غير متساوية. وبما أن تساوي الجرعة المأخوذة وتجانسها يضمن العلاج المناسب والفعال، لذلك فإن موضوع كسر المضغوطات يشكل موضوعاً شائكاً إذ يعني كسر المضغوطات بشكل غير متساوي إختلاف بالجرعة المتناولة من قبل المريض وهذا يشكل مشكلة حقيقية في بعض الأحيان، خصوصاً بالنسبة للأدوية ذات النافذة العلاجية الضيقة.

كنتيجة لأهمية خط الكسر على المضغوطات للحصول على أجزاء متساوية قامت منظمة الغذاء والدواء **Food and drug administration FDA** عام 2013 بوضع دليل (Guidance) يتضمن إرشادات ومعايير (Guidelines and Criteria) يتم إتباعها وتطبيقها عند تصنيع المضغوطات الحاوية على خط كسر لكي تكون آمنة عند الكسر [47].

على الرغم من الانتشار المتزايد لعملية تقسيم المضغوطات، لا يوجد معايير ناظمة لها في دستور الأدوية الأمريكي. وحده دستور الأدوية الأوروبي يوفر متطلبات لعملية تقسيم المضغوطات.

#### 1,2 - المعايير المطبقة أثناء تصنيع المضغوطات القابلة للكسر وفقاً لدليل FDA :

وضعت FDA مجموعة من المعايير والإرشادات لكي يتم إتباعها أثناء تصنيع المضغوطات القابلة للكسر وهي:

- يجب ألا يكون مقدار الجرعة المراد الوصول إليها بعد كسر المضغوطة أقل من الجرعة العلاجية الصغرى.
- يجب أن تكون المضغوطة المكسورة آمنة بالنسبة للشخص الذي يقوم بالكسر ولا تسبب خطر التعرض غير المرغوب للدواء.

- يجب ألا تحوي المضغوطات معدلة التحرر على خط كسر.
- يجب أن تبين أجزاء المضغوطة المكسورة ثباتيه كافية عندما يتم تخزينها في حافظات الأدوية الصيدلانية محكمة الاغلاق (Pharmacy Dispensing Containers) لمدة 90 يوم على الأقل بدرجة حرارة  $25 \pm 2$  درجة مئوية ورطوبة نسبية  $5 \pm 60\%$ .
- يجب أن تحقق أجزاء المضغوطة المكسورة نفس متطلبات اختبار المستحضر النهائي وبدرجة مكافئة للتي تحققها المضغوطة الكاملة بنفس العيار، ويجب أن تجرى الاختبارات على المضغوطات المكسورة بواسطة اليد أو القاطعة. كما يجب أن يجرى اختبار الانحلال على 12 جزء من المضغوطات المكسورة على الأقل.
- يجب أن يكون شكل خط الكسر في منتجات الدواء الجينية (Generic Drug) مشابه للشكل في الدواء المرجعي RLD (Reference Listed Drug).

### 3،2- المعايير الدستورية (Pharmacopieal Standards):

#### 1.3.2- دستور الأدوية الأوروبي (Europe Pharmacopeia):

درس دستور الأدوية الأوروبي عملية تقسيم المضغوطات لسنوات عديدة وقام عام 2002 بوضع معايير لضبط عملية تقسيم المضغوطات الحاوية على خط كسر [48]. تضمنت هذه المعايير اختبار لتجانس الوزن والمحتوى للأجزاء الناتجة عن عملية الكسر. كان هذا التشريع الأول من نوعه في دساتير الأدوية لعملية كسر المضغوطات، ثم تم بعد ذلك مناقشة هذه المعايير في عدة مقالات [49-52].

تم مراجعة هذه المعايير في الإصدارات التالية لدستور الأدوية الأوروبي [53-56] حتى تم حذف اختبار تجانس المحتوى للأجزاء في ملحق الدستور الأوروبي الخامس [57] والابقاء على اختبار تجانس الوزن. تضمن ملحق الدستور الأوروبي السادس [58] عام 2008 معيار لضبط تقسيم المضغوطات ذات خط الكسر (Accuracy of Subdivision) وبقي كما هو عليه حتى الآن وينص المعيار على ما يلي:

- يمكن أن تحتوي المضغوطة على سطحها على خط كسر واحد أو عدة خطوط ويمكن تقسيمها إلى عدة أجزاء ويقوم المريض بعملية الكسر لعدة أهداف مثل الحصول على الجرعة المحددة له.
- يجب أن يتم تقييم كفاءة خطوط الكسر أثناء عملية تطوير المنتج مع الأخذ بعين الاعتبار التجانس في الوزن للوحدات الجرعية المصرح عنها ويتم إجراء الاختبار كما يلي:

تؤخذ 30 مضغوة من المضغوطات المدروسة عشوائياً ويتم كسرها، يؤخذ جزء واحد من كل مضغوة ويستبعد الجزء الثاني، يوزن كل جزء من الأجزاء الثلاثين إفرادياً وبحسب الوزن الوسطي لها.

تحقق المضغوطات المدروسة هذا الاختبار إذا لم يكن هناك أكثر من وزن جزء واحد من وزن الأجزاء الثلاثين خارج المجال 85-115% عن الوزن الوسطي. تقبل المضغوطات في تحقيق هذا الاختبار إذا كان وزن أكثر من جزء خارج المجال 85-115% عن الوزن الوسطي للأجزاء أو إذا كان هناك وزن جزء واحد خارج المجال 75-125%.

### 2,3,2- دستور الأدوية الأمريكي

قام دستور الأدوية الأمريكي USP عام 2009 بنشر مقالة (Stimuli Article) [59]. وضعت هذه المقالة عدة معايير مقترحة لضبط تقسيم المضغوطات الحاوية على خط كسر، كما عرضت المقالة الأسباب التي يجب من أجلها أن يتم تضمين هذه المعايير ضمن دستور الأدوية الأمريكي. هذه المعايير هي:

#### a- ضبط عملية الكسر (Accuracy of Subdivision):

اعتمدت هذه المقالة في تقييم ضبط التقسيم على قياس وزن المضغوة الكاملة ووزن الأجزاء الناتجة عنها بعد عملية التقسيم وذلك كبديل عن تقدير موحودية المحتوى للمضغوة المنقسمة واعتمدت المقالة نفس طريقة الدستور الأوروبي في إجراء الاختبار.

#### b- سهولة التقسيم (Ease of Subdivision):

وتعني قدرة الفرد على تقسيم المضغوطات بغض النظر عن مضبوطة أو فقدان الكتلة وينص هذا المعيار على ما يلي:

يتم أخذ مجموعة متطوعة مؤلفة من عشرة أصحاء من كبار السن أعمارهم فوق 65 عام ويفضل من كان عمرهم فوق 75 بدون التقيد بنسبة معينة من (الذكور/الاناث). لا توجد مشكلة في أن يكون أحد المتطوعين قد شارك سابقاً في تجارب على كسر المضغوطات، ولكن يستبعد من المشاركة المتطوعون الذين يعانون من ضعف في الأصابع أو اليد. يقوم كل متطوع بكسر مضغوة واحدة فقط، ويسجل إذا كانت المضغوة قابلة (Breakable) أو غير قابلة (Not Breakable) للكسر باليد.

للحكم على أن عملية التقسيم سهلة يجب أن يستطيع كل متطوع كسر المضغوطة المسندة إليه. في حالة عدم اجتياز المضغوطات لهذا الاختبار يسند إلى المجموعة نفسها 20 مضغوطة أخرى ليصبح عدد المضغوطات المدروسة 30 مضغوطة ويتم الكسر بنفس الطريقة السابقة. يجب أن تكون 27 مضغوطة على الأقل من أصل 30 مضغوطة قابلة للكسر باليد حتى تجتاز المضغوطات هذا الاختبار.

#### C- الخسارة في الكتلة (Loss of Mass):

ينص هذا المعيار على ما يلي:

تؤخذ ثلاثين مضغوطة من المضغوطات المدروسة عشوائياً وتوزن كل مضغوطة إفرادياً. يتم كسر كل مضغوطة بواسطة اليد ويوزن كلا جزئي المضغوطة، وتحسب الخسارة في الوزن لهذه المضغوطة. تعاد العملية نفسها على المضغوطات 29 المتبقية، ثم يحسب متوسط الخسارة في الوزن للمضغوطات كلها. تحقق المضغوطات المدروسة هذا الاختبار إذا كان متوسط الخسارة في الوزن أقل من 3%.

على الرغم من وجود هذه المعايير في دساتير الأدوية فقد تمت معاملة الاجزاء الناتجة عن عملية الكسر في العديد من الدراسات المرجعية معاملة المضغوطات الكاملة بالنسبة لاختباري تجانس الوزن والمحتوى.

## الفصل الثالث

### اختبارات المراقبة للمضغوطات (Quality control tests of tablets)

#### 1.3 - مقدمة

يجب أن تجرى على المضغوطات مجموعة من الاختبارات لمراقبة جودتها. هذه الاختبارات هي: اختبار تجانس الوزن، اختبار تجانس المحتوى، اختبار التفنت واختبار الانحلال. بالإضافة للاختبارات السابقة يجب أن تجرى فحوص بصرية لمراقبة الشكل، القياس، اللون والتعبئة وأيضاً فحوص المقاومة الميكانيكية.

#### 1,3 - فحوص المقاومة الميكانيكية [60]:

تعتبر المقاومة الميكانيكية من المواصفات الأساسية التي يجب أن تتمتع بها المضغوطات لكي تتمكن من مقاومة العوامل المختلفة التي يمكن أن تتعرض لها أثناء عملية التعبئة والتغليف والنقل لتصل إلى المستهلك بشكل سليم، ويتم تقييم المقاومة الميكانيكية للمضغوطات بقياس القساوة والهشاشة.

#### 1.1.3 - اختبار القساوة (Hardness Test):

يعبر هذا الاختبار عن مقاومة المضغوطات للكسر والتحطيم، يتم إجراؤه باستخدام جهاز القساوة الذي يقيس القوة اللازمة لكسر المضغوطة. تؤثر قساوة المضغوطات بشكل مباشر على عملية كسر المضغوطات فقد تؤدي القساوة الزائدة إلى مضغوطات صعبة الكسر باليد أو غير قابلة للكسر.

يتم إجراء الاختبار على عشرة مضغوطات، ويتم اختبارها بشكل فرادي باستخدام جهاز القساوة ثم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، ولا توجد متطلبات دستورية لقساوة المضغوطات إذ تختلف القساوة المرغوبة بحسب الاستخدام المقصود من المضغوطات.

#### 2.1.3 - اختبار الهشاشة (Friability Test) :

الهشاشة هي كتلة المادة أو النسبة المئوية لهذه الكتلة التي تخسرها المضغوطة، وهي تعبر عن مقاومة المضغوطة للصدم أو التحريك وغيرها التي يمكن أن تسبب خسارة لأجزاء منها، كما هو الحال أثناء عملية الكسر فقد تؤدي الهشاشة الزائدة للمضغوطة إلى أجزاء غير مقبولة من حيث الشكل كما قد تسبب ضياع في وزن ومحتوى المادة الدوائية وهذا ينعكس سلباً على صحة المريض وتقبله للدواء.

يتم إجراء الاختبار على عشرة مضغوطات حيث يتم مسح الغبار عن كل مضغوظة بواسطة فرشاة صغيرة ووزنها مع بعضها البعض ثم يتم وضعها جميعاً في جهاز فحص الهشاشة (25 دورة في الدقيقة لمدة 4 دقائق) ثم بعد ذلك مسح الغبار عنها ووزنها مجتمعة ويتم حساب الهشاشة وفق العلاقة التالية:

$$F=(W1-W2)/W1)/100$$

حيث أن: W1 وزن المضغوطات العشرة قبل الاختبار

W2 وزن المضغوطات العشرة بعد الاختبار

يجب الا تتجاوز الهشاشة 1% حسب الدستور الأوروبي.

### 2.3- الفحوص الدستورية :

#### 1.2.3- فحص تجانس الوزن:

يفيد هذا الاختبار في التأكد من تجانس وزن المضغوطات لأن اختلاف وزن المضغوطات فيما بينها يؤثر في تجانس الوحدات الجرعية خصوصاً عندما يراد كسر المضغوظة للحصول على أجزاء. يتم إجراؤه في البداية بوزن 20 مضغوظة بشكل افرادي وحساب الوزن الوسطي ثم حساب انحراف وزن كل مضغوظة عن الوزن الوسطي حيث يسمح دستور الأدوية بانحراف في وزن المضغوظة حسب وزن المضغوظة كما هو في الجدول (1-3).

جدول (1-3): الاختلافات المسموح بها حسب الدستور الأوروبي

الوزن الوسطي للمضغوظة (ملغ)	الاختلاف المسموح به %	العدد على الأقل	الاختلاف المسموح به %	العدد على الأكثر
<80	10±	18	20±	2
250-80	7.5±	18	15±	2
>250	5±	18	10±	2

### 2.2.3- فحص تجانس المحتوى:

يعبر مصطلح تجانس المحتوى عن مدى التجانس في كمية المادة الدوائية بين الوحدات الجرعية اذ يجب أن تحتوي كل مضغوة على كمية من المادة الدوائية مكافئة تقريبا لكمية المادة الدوائية المصرح عنها على الغلاف الخارجي.

إن إجراء هذا الاختبار ضروري عندما يكون الهدف هو كسر المضغوات لعدة أجزاء لأن الاختلاف في محتوى الأجزاء الناتجة عن عملية الكسر سوف يؤدي الى الاختلاف في الجرعة المتناولة من قبل المريض.

يتم إجراء هذا الاختبار وفق الدستور الأوربي بأخذ 10 مضغوات بشكل عشوائي ومعايرة المادة الفعالة في كل منها ثم حساب المحتوى الوسطي للمضغوة من المادة الفعالة كنسبة مئوية . ثم يتم حساب Acceptance Value (AV) بتطبيق العلاقة:

$$AV=|M-X|+ks$$

حيث أن:

X: متوسط محتوى المضغوات التي تم فحصها

K: ثابت القبول وتكون قيمته مساوية ل 2.4 عندما n=10 و 2.0 عندما n=30

s : الانحراف المعياري للعينة

M: القيمة المرجعية وتكون M=X عندما يكون  $(98.5 \leq X \leq 101.5)$ ، و M=98.5 عندما  $X < 98.5$ ، و M=101.5 عندما  $X > 101.5$ .

يشير الدستور إلى وجود تجانس في المحتوى عندما تكون قيمة AV أقل من القيمة 15. إذا كانت قيمة AV أكبر من 15 تؤخذ 20 مضغوة أخرى وبالتالي يصبح العدد 30 مضغوة، ويتم إجراء الاختبار من جديد. يجب أن تكون قيمة AV أصغر من 15 ومحتوى جميع المضغوات المدروسة (%) يقع ضمن المجال  $(0.75M - 1.25M)$ .

## الفصل الرابع

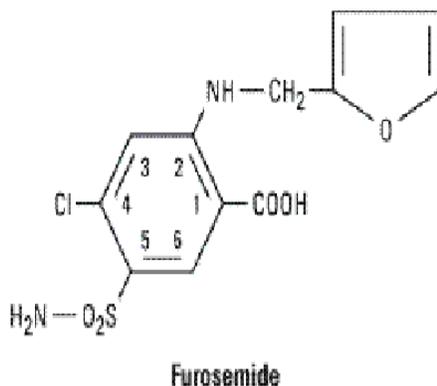
### الأدوية المدروسة

#### 1.4- الفورسيميد Furosemide:

يعتبر الفوروسيميد (من مشتقات حمض الانترانيليك 4 Chloro- N- furfuryl- S- sulfamoyl anthranilic acide) من مدرات العروة Loop Diuretics، وتعد مدرات هذه المجموعة أكثر المدرات المتوفرة فعالية حتى الآن.

تعمل مدرات هذه الزمرة على تثبيط عود امتصاص شوارد الصوديوم والبوتاسيوم والكلور في القسم الصاعد من عروة هانلة والأنبوب القريب والبعيد وبالتالي يحدث اطراح كبير في هذه الشوارد يرافقه إطراح كمية كبيرة من الماء، إن تأثير هذا الدواء على الأنبوب البعيد مستقل تماماً عن التأثير على أنزيم الكريوهيدراز وعلى الألدوسترون [61].

يعتبر الفورسيميد في سوريا من الأدوية الشائعة الاستخدام سواء كمضغوظة كاملة أو كأصاف مضغوظات .



شكل 4-1: البنية الكيميائية للفورسيميد

#### 2.1.4- الخصائص الفيزيائية [62]:

الفوروسيميد مسحوق أبيض ، كريستالي، عملياً غير منحل بالماء، منحل بالأسيتون، ينحل قليلاً بالإيثانول 96%، غير منحل عملياً بكلوريد الميثيلين، ينحل بالمحاليل الهيدروكسيدية القلوية الممددة.

#### 3.1.4 - الحركة الدوائية [63]:

- يمتص الفوروسيميد بسرعة (بعد حوالي نصف ساعة من تناول الفموي)، ويكون امتصاصه كامل ويبلغ التوافر الحيوي له بعد الاعطاء الفموي 43-64%).
- يرتبط بشدة مع البروتينات البلازمية خصوصاً مع الألبومين (91-99%)، يظهر تأثيره الأعظمي بين الساعة الأولى والثانية من الإعطاء الفموي ومدة التأثير تتراوح من 6-8 ساعات، والعمر النصف له 2 ساعة.
- يستقلب كبدياً وكلوياً والمستقلب الأساسي هو فوروسيميد غليكورونيد وي طرح بشكل رئيسي عن طريق الكلية.

#### 4.1.4 - الاستطبابات [64]:

يستخدم بشكل أساسي في علاج:

- الوذمة الرئوية الناتجة عن فشل البطين الأيسر والوذمة المرافقة لفشل القلب المزمن والوذمة المرتبطة بأمراض الكبد والكلية بما فيها المتلازمة النفرونية، ويمكن علاج الوذمة المقاومة لمدر العروة باستخدام مشاركة بينها وبين مدر تيازيدي أو مع مدر عروة آخر.
- ارتفاع ضغط الدم لتحقيق ضبط أفضل لضغط الدم عند المرضى المقاومين للعلاجات التقليدية الأخرى.

#### 5.1.4 - الجرعة [64]:

- في حالة الوذمة: يعطى فموياً بجرعة مبدئية حوالي 40 ملغ في الصباح، والاستمرار على جرعة صيانة 20-40 ملغ يومياً. في حالة الوذمة المقاومة يستخدم بجرعة 80-120 ملغ يومياً. الحقن العضلي أو الوريدي البطيء: مبدئياً 20-50 ملغ تزداد عند الضرورة والجرعات فوق 50 ملغ تعطى بالتسريب الوريدي.
- في حالة ارتفاع ضغط الدم المقاوم للعلاجات الأخرى: يعطى فموياً بجرعة 40-80 ملغ يومياً، بالحقن العضلي أو الحقن الوريدي البطيء: الجرعة المبدئية 20-50 ملغ يومياً تزداد عند الضرورة.

#### 6.1.4- التأثيرات الجانبية ومضادات الاستطباب [64]:

إن التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً: اضطراب في الشوارد بسبب نقص شوارد الصوديوم والبوتاسيوم وهذا قد يسبب في بعض الاحيان صداع، اضطرابات هضمية، عطش، انخفاض في ضغط الدم، الخمول، فقدان الشهية، شعور بالوخز، عدم وضوح الرؤيا ودوخة.

لا يعطى الفورسيميد في حالات انخفاض حجم الدم، التجفاف، هبوط بوتاسيوم وصوديوم الدم الحاد، حالات السبات وما قبل السبات المرافقة للتنشمع الكبدي، الفشل الكلوي الناتج عن الأدوية السامة للكلية أو الكبد، انقطاع البول، الحمل كونه يعبر المشيمة.

#### 7.1.4- التداخلات الدوائية [64]:

يزيد الفورسيميد من السمية الكلوية للصاد الحيوي الأمينوغليكوزيدي في حالات اختلال وظائف الكلى. يسبب الإطعام المتزامن للفورسيميد مع حمض الانترانيليك سمية أذنيه، كما تزداد سمية الفورسيميد مع المشتقات الساليسيلية بسبب المنافسة على مواقع الإطراح في الكلى.

يخفف الفورسيميد من تأثير التوبوكورارين المرخي للعضلات ويحفز عمل السكسينيل كولين. يقلل إعطائه مع الليثيوم من اطراح الليثيوم بالبول وبالتالي حصول سمية عالية. يخفض الفينوتيين من الامتصاص المعوي للفورسيميد وبالتالي يقلل من فعاليته.

#### 8.1.4- تحليل الفورسيميد :

هناك طرائق عديدة تستخدم من أجل تحليل الفورسيميد:

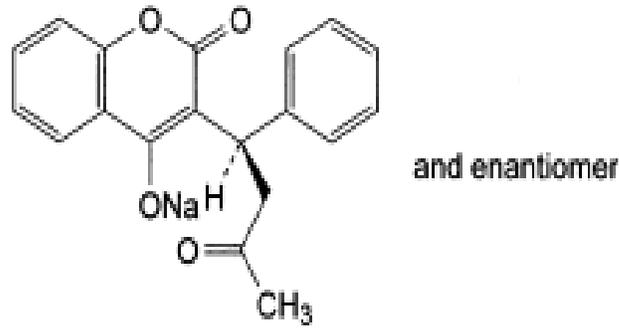
- معايرة كروماتوغرافية: مثل استخدام تقنية الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء High Performance Liquid Chromatography (HPLC) [65].
- معايرة طيفية: بمقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 271 نانومتر [62].
- معايرة حجمية: كالمعايرة في وسط لامائي [62].

في دراستنا. تم تحديد المحتوى في المضغوطات والأنصاف من الفورسيميد باستخدام الطريقة الطيفية عند طول موجة 271 نانومتر.

## 2.4- الوارفارين (Warfarine Sodium):

يعتبر الوارفارين من المركبات الكومارينية الصناعية 3(a-acetyl benzyl 1)-4- hydroxyl coumarin) مضادا للتخثر وهو الأكثر استخداماً في مجموعته. يقوم بتثبيط تصنيع البروترومبين في الكبد عن طريق التدخل بعمل فيتامين K حيث يمنع اصطناعه وهو فيتامين ضروري لاضافة مجموعة كربوكسيل الى حمض الغلوتاميك لعدد من عوامل التخثر وهي العامل السابع والعامل التاسع والعامل العاشر، وبالتالي عدم وجود هذا الفيتامين يحد من فاعلية عوامل التخثر مما يقلل التجلط داخل الأوعية الدموية الى الحد الأدنى ويجعل الدم قليل اللزوجة[66].

يعتبر الوارفارين من الأدوية ذات الهامش العلاجي الضيق وشائع الاستخدام في سوريا خصوصا كأصناف.



شكل 4-2: البنية الكيميائية للوارفارين

### 1.2.4- الخصائص الفيزيائية[66]:

مسحوق عديم الشكل البلوري، أبيض أو قريب من الأبيض، ماص للرطوبة، ينحل جداً بالماء و الإيثانول 96%، وينحل في الاسيتون، ينحل قليلاً بكلوريد الميثيلين.

### 2.2.4- الحركة الدوائية[67]:

- يعطى الوارفارين بشكل ملح الصوديومي عن الطريق الفموي ويمتص بسهولة من القناة الهضمية
- التوافر الحيوي له بعد الإعطاء الفموي 79-100% ويرتبط حوالي 99% من الوارفارين الراسمي مع ألبومين البلازما لذلك حجم توزعه قليل، وعمره النصف في البلازما طويل حوالي (36 ساعة).

- يستقلب كبدياً عن طريق أنزيمات السيتوكروم p-450، وي طرح 92% منه عن طريق الكلية و يبلغ زمن نصف الإطراح حوالي 40 ساعة.

#### 3.2.4 - الاستطبابات [67]:

- يعتبر الوارفارين مضاد لتشكل الخثرات في قصور القلب الأحتقاني (Congestive Heart Failure)، واحتشاء العضلة القلبية (Myocardial Infarction).
- يستطب في الوقاية من الانصمام الرئوي (Pulmonary Embolism)، وتشكل الخثرات بعد عمليات استبدال مفصل الورك (Deep Vein Thrombosis Prophylaxis after Hip Replacement Surgery) وبعد عمليات استبدال مفصل الركبة (after Knee Replacement Surgery)، ومن الجلطات في حالات الرجفان الأذيني (Prevention of Thromboembolism in Atrial Fibrillation).
- يستطب في الوقاية والمعالجة في داء الخثار الوريدي (Deep Vein Thrombosis)، ومن تشكل الخثرات في حالات صمامات القلب الاصطناعية-صمامات الأنسجة (Prosthetic Heart Valves) وفي حالات السكتة الدماغية (Thromboembolic Stroke Prophylaxis) (Tissue Valves).

#### 4.2.4 - الجرعة [67]:

- يعتبر الوارفارين من الأدوية ذات الهامش العلاجي الضيق لذلك يجب تحديد جرعته بشكل دقيق:
  - الجرعة المبدئية منه 10 ملغ يومياً لمدة يوم إلى يومين ثم تعدل الجرعة بعدها حسب نتيجة اختبار زمن البروثرومبين (Prothrombin Time) Pt الذي يجب أن يكون بين 11 الى 13 ثانية أو اختبار النسبة القياسية الدولية (International Normalized Ratio) INR الذي يجب أن تكون بين 2 الى 3 وغالبا يكون الهدف هو الوصول الى النسبة 2.5.
  - جرعات الصيانة تتراوح من 2 الى 10 ملغ يومياً.
- تتطلب المعالجة بالوارفارين مراقبة دورية لزمن البروثرومبين أو INR ويفضل إعطاء الوارفارين بنفس التوقيت يومياً.

#### 5.2.4 - الآثار الجانبية ومضادات الاستطباب [67]:

- إن أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً هي صداع، غثيان وإقياء، ألم في المعدة ولكن قد تظهر في بعض الأحيان العديد من التأثيرات التي تستدعي الانتباه مثل خروج دم مع الإقياء، نزيف الدم من اللثة عند

تفريشها، ظهور بقع غامقة على الجلد من، ظهور اللون الحمر أو البني الغامق في البول أو البراز وألم في عضلات الجسم.

- لا يعطى الوارفارين في حالات الاضطراب في الخلايا الدموية كنفص الكريات الحمر والصفائح، كذلك المرضى الذين يشكون من حوادث نزف في المعدة والأغشية المخاطية، وحالات فرض ضغط الدم الشديد وفي الاعتلال الكلوي حيث يجب تجنب استعماله اذا كانت تصفية الكرياتينين أقل من 10مل/دقيقة ولا يعطى للمرأة الحامل كونه يعبر المشيمة.

#### 6.2.4- التداخلات الدوائية [67]:

يستقلب الوارفارين عن طريق أنزيمات السيتوكروم p-450 لذلك تزداد فعالية الوارفارين عند مشاركته مع الأدوية المثبطة للسيتوكروم مثل سميتيدين، كلورامفينكول، كوتريموكسازول، ديسلفيرام، ميترونيدازول، فينيل بوتازون، وتنفس فعاليته عند مشاركته مع الأدوية التي تزيد فعالية السيتوكروم مثل الباربيتورات، الغلوتيثيميد، الغريسيوفولفين، الريفامبين، كما تنقص فعاليته عند إعطائه مع المكملات الحاوية على فيتامين k.

#### 7.2.4- تحليل الوارفارين :

تستخدم طرائق عديدة من أجل تحليل الوارفارين:

- معايرة كروماتوغرافية : مثل استخدام تقنية الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء High Performance Liquid Chromatography (HPLC) [65].
  - معايرة طيفية: بمقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 308 نانومتر [62].
  - معايرة حجمية : كالمعايرة في وسط لامائي [62].
- في دراستنا. تم تحديد المحتوى في المضغوطات والأنصاف من الوارفارين باستخدام الطريقة الطيفية عند طول موجة 308 نانومتر.

الدراسة العملية

**Practical study**

## الفصل الخامس

### المواد والأجهزة والطرائق المستخدمة

#### 1.5- المواد والأدوات والأجهزة:

استخدم في هذا البحث فورسيميد عياري (تقدمة من معمل ألفا)، وارفارين عياري (تقدمة من معمل ابن زهر)، هيدروكسيد الصوديوم (Germany, MERCK)، ماء مقطر، وكذلك العديد من الأدوات المخبرية المتوفرة وهي:

- بوالين معايرة سعة 50 ، 100 ، 500 و 100 مل.
  - ممصات معيارية سعة 1 و 5 مل.
  - قمع ترشيح .
  - هاون.
  - أسطوانات مدرجة سعة 25، 50 و 100 مل.
- كما تم استخدام العديد من الأجهزة المتوفرة في مخابر الكلية والموضحة في الجدول (1-5).

جدول (1-5): الأجهزة المستخدمة في الدراسة

الطرز	الجهاز
Precisa XB220A/ Germany	ميزان حساس ذو حساسية 0.0001 غ
Jasco v-530nm/ japan	مقياس الطيف الضوئي
Erweka TBH 200/ Germany	جهاز فحص القساوة
Logan instruments corp/ Germany	جهاز فحص الهشاشة
	حمام الأمواج فوق الصوتية

تم الحصول على العينات التجارية المدروسة من عدة صيدليات، حيث تم اختيار ثلاث شركات دوائية محلية واختيار طبختين من كل شركة ويوضح الجدولين (2-5) و(3-5) العينات المدروسة.

جدول (5-2): عينات الفورسيמיד التجارية المدروسة

مضغوطات فورسيמיד 40 ملغ						العينات
C		B		A		الشركة
C2	C1	B2	B1	A2	A1	الطبخة
دائرية		دائرية		دائرية		الشكل
7.70	7.65	8.59	8.61	7.15	7.11	القطر الوسطي (مم)
+		+		+		خط كسر

جدول (5-3): عينات الوارفارين التجارية المدروسة

مضغوطات وارفارين 5 ملغ						العينات
Z		Y		X		الشركة
Z2	Z1	Y2	Y1	X2	X1	الطبخة
دائرية		دائرية		دائرية		الشكل
8.16	8.11	5.97	5.95	8.35	8.33	القطر الوسطي (مم)
+		+		+		خط كسر

تم استخدام قاطعة مضغوطات محلية الصنع للقيام بعملية الكسر والموضحة في الشكل (5-1)

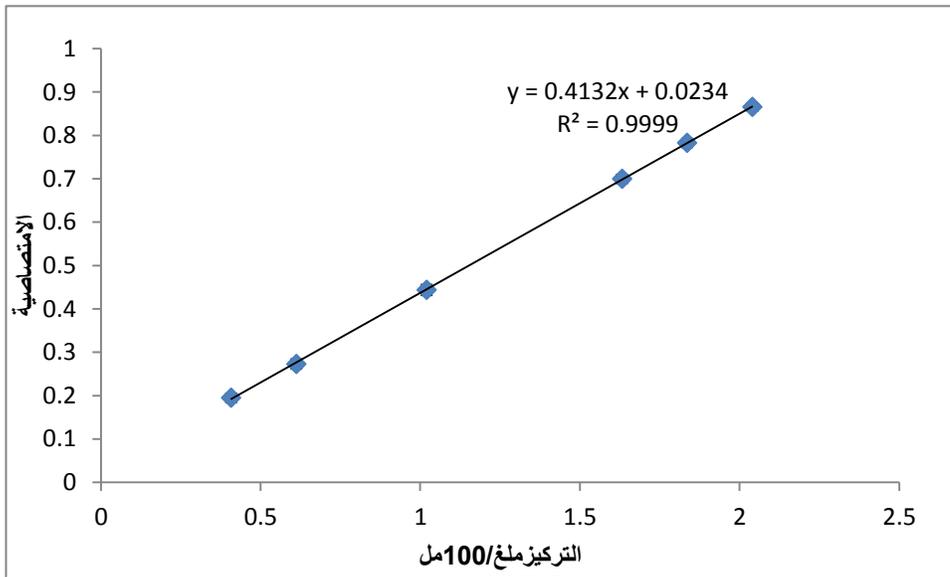


شكل (5-1): القاطعة المستخدمة في الدراسة

## 2.5- الطرائق المستخدمة:

### 1.2.5- تحضير السلسلة العيارية للفورسيמיד:

حضر في البداية محلول أم بتركيز (20.4 ملغ/100مل) في محلول هيدروكسيد الصوديوم (0.1 N). تم تحضير محاليل ممددة منه بتركيز بين (0.5-2.5) ملغ/100مل، تم تحضير كل تركيز ثلاث مرات وقيست امتصاصية هذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي UV عند طول موجة 271 نانومتر. حسبت القيمة المتوسطة للامتصاصية ومثلت العلاقة بين متوسط الامتصاصيات والتركيز المستخدمة الموافقة بيانياً كما في الشكل (2-5).



شكل (2-5): السلسلة العيارية للفورسيמיד

استناداً إلى الخط المستقيم الذي تم الحصول عليه في الشكل (2-5) كانت معادلة المستقيم:

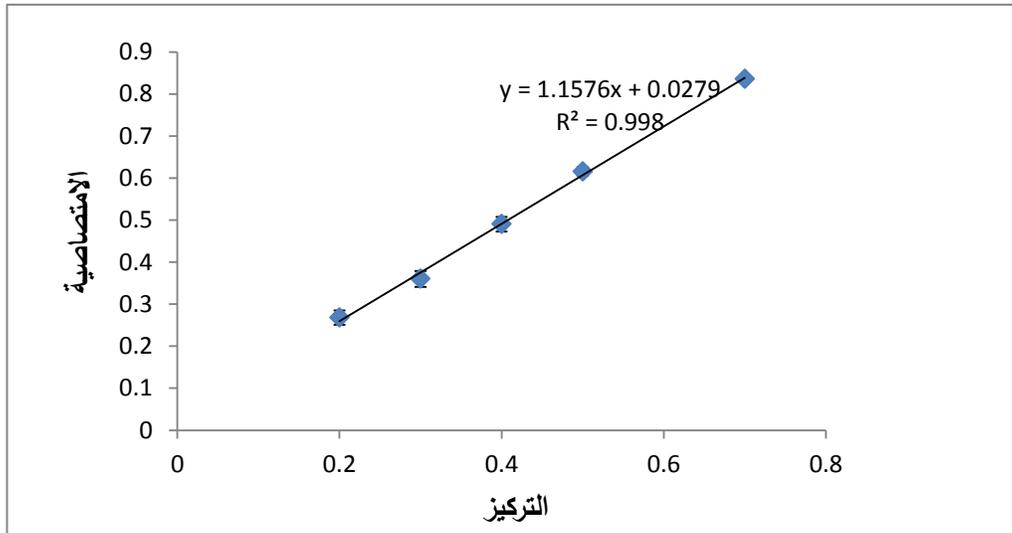
$$Y=0.4132X+0.0234$$

حيث Y تعبر عن الامتصاصية، X تعبر عن التركيز بملغ/100مل.

أما قيمة R<sup>2</sup> فقد بلغت قيمتها 0.9999 مما يدل على خطية الطريقة ضمن المجال المدروس.

## 2.2.5- تحضير السلسلة العيارية للوارفارين:

حضر في البداية محلول أم بتركيز (50 ملغ/50مل) في محلول هيدروكسيد الصوديوم، ثم تم تحضير محاليل ممددة منه بتركيز بين (0.2-0.7) ملغ/50مل، تم تحضير كل تركيز ثلاث مرات وقيست امتصاصية هذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي UV عند طول موجة 308 نانومتر. حسب القيمة المتوسطة للامتصاصية ومثلت العلاقة بين متوسط الامتصاصيات والتركيز المستخدمة الموافقة بيانياً كما في الشكل (3-5).



شكل (3-5): السلسلة العيارية للوارفارين

استنادا إلى الخط المستقيم الذي تم الحصول عليه في الشكل (3-5) كانت معادلة المستقيم:

$$Y=1.1576X+0.0279$$

حيث Y تعبر عن الامتصاصية، X تعبر عن التراكيز ب ملغ/100مل.

أما قيمة R<sup>2</sup> فقد بلغت قيمتها 0.998 مما يدل على خطية الطريقة ضمن المجال المدروس.

## 3.2.5- الفحوص المجراة على المضغوطة الكاملة:

(a) فحص القساوة:

تم أخذ عشر مضغوطات ووضع كل منها بشكل افرادي في جهاز فحص القساوة وسجل الجهاز قساوة كل مضغوطة مقدره بالكليوباسكال.

## (b) فحص الهشاشة:

تم أخذ عشر مضغوطات ومسح الغبار عن كل مضغوظة بواسطة فرشاة صغيرة ووزنها مع بعضها البعض، ثم تم وضعها جميعا في جهاز فحص الهشاشة (25 دورة في الدقيقة لمدة 4 دقائق). تم بعد ذلك مسح الغبار عنها ووزنها مجتمعة، ثم حسبت الهشاشة وفق العلاقة الواردة في (2.1.3).

## (c) فحص تجانس الوزن:

تم عن طريق أخذ عشرين مضغوظة ووزن كل منها وحساب الوزن الوسطي لها ثم حساب انحراف وزن كل مضغوظة عن الوزن الوسطي.

## (d) فحص تجانس المحتوى:

تم تحديد محتوى عشر مضغوظات من المضغوظات العشرين التي تم وزنها. تم حساب النسبة المئوية لمحتوى كل مضغوظة ومن ثم حساب قيمة AV.

## (e) عملية كسر المضغوظات :

تمت عملية الكسر باستخدام ثلاث طرائق: قاطعة المضغوظات والسكين بالإضافة الى اليد. تم كسر المضغوظات باليد من قبل شخص مسن وشخص شاب.

## 4.2.5- الفحوص المجراة على أنصاف المضغوظات:

### (a) فحص تجانس الوزن:

تم كسر 15 مضغوظة والحصول على 30 جزء ووزن عشرين جزء. حسب الوزن الوسطي لها ثم حسب انحراف وزن كل نصف عن الوزن الوسطي.

### (b) الخسارة في الكتلة:

تم وزن جزئي كل مضغوظة وحساب الفرق في الوزن بين المضغوظة الكاملة والجزئيين ومن ثم حسبت الخسارة في الكتلة معبرا عنها كنسبة مئوية.

### (c) فحص تجانس المحتوى:

تم تحديد محتوى الـ 30 جزء وحساب النسبة المئوية لمحتوى كل جزء ومن ثم حسبت قيمة AV.

### (d) تحضير العينات:

تم سحق المضغوظة أو أجزاءها بالهاون ثم حلها بمحلول هيدروكسيد الصوديوم (0.1N)، تم بعد ذلك وضعها لمدة (5-15) دقيقة بحمام الأمواج فوق الصوتية، رشحت العينات ومددت وبعدها تم قياس امتصاصية المحلول الناتج باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 271 نانومتر بالنسبة للفورسيمييد و308 نانومتر بالنسبة للورفارين.

### 5.2.5 - التحليل الاحصائي:

تم الاعتماد على اختبار ستودنت لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين من البيانات، واختبار فيشر لدراسة التباينات بين مجموعتين من البيانات عند مستوى دلالة 5%. يكون للفرق ذو أهمية إحصائية عندما تكون القيمة المحسوبة أكبر من القيمة الجدولية.

## الفصل السادس

### النتائج والمناقشة

#### 1.6- الفورسيميد:

#### 1.1.6- المضغوطات الكاملة:

#### 1.1.1.6- فحص القساوة والهشاشة:

تم اجراء فحص القساوة والهشاشة لمضغوطات الفورسيميد الكاملة كما ذكرنا سابقا لكل طبخة والنتائج موضحة في الجدول (1-6).

جدول (1-6): فحص القساوة والهشاشة لمضغوطات الفورسيميد التجارية

الهشاشة (%) N=10	الانحراف المعياري	متوسط القساوة (كيلوباسكال) N=10	الطبخة
0.09	0.58	10.43	A1
0.09	0.95	11.43	A2
0.80	0.59	7.15	B1
0.91	0.83	4.63	B2
0.82	0.46	6.35	C1
0.86	0.35	5.91	C2

ان مضغوطات الشركة A هي الأكثر قساوة خصوصا الطبخة A2 مع العلم أنه لا توجد متطلبات دستورية لقساوة المضغوطات، حيث تختلف القساوة المطلوبة حسب الهدف من استخدامها. ان مضغوطات الشركة A ذات هشاشة مهمله نوعا ما (يتوافق مع القساوة العالية)، بينما مضغوطات الشركة B و C ذات هشاشة أعلى الا أنها ضمن الحدود المقبولة (الحد المقبول حسب الدستور الأوروبي أقل من 1%).

## 2.1.1.6 - فحص تجانس الوزن والمحتوى:

في البداية تم دراسة تجانس الوزن (20 من كل طبخة) والمحتوى (10 من كل طبخة) لمضغوظة الفورسيמיד الكاملة (40ملغ). يوضح الجدولين (2-6) و(3-6) اختباري تجانس الوزن والمحتوى للمضغوظات كاملة من دون كسر.

جدول (2-6): اختبار تجانس الوزن لمضغوظات الفورسيמיד الكاملة من دون كسر

الوزن (ملغ)						رقم المضغوظة
الشركة C		الشركة B		الشركة A		
C2	C1	B2	B1	A2	A1	
198.3	199.1	168.7	167.5	199.7	197.5	1
199.7	201.2	171.5	170	199.3	197	2
199.6	198.2	169.9	168.8	201.4	202.2	3
200.6	199.5	168.1	167.9	200.1	199	4
201.1	198.7	170.7	169.5	196.8	200.4	5
199.8	200.5	168.1	171.2	198	198.6	6
198.9	200.6	169.6	168.6	202.5	201.8	7
198.5	199.8	171.5	169.1	200.2	197.2	8
199.1	200.3	168.9	170.4	201.6	199.6	9
199.3	198	169.2	168.8	197.2	203.2	10
199.6	199.6	171.2	169.8	197.8	199	11
200.1	200.1	168.8	167.7	200.2	202.6	12
199.5	199.5	170.1	170.2	200.7	200.6	13
198.9	199.8	172.2	168.4	199.7	198.9	14
198.5	198.6	169.2	169.3	198.6	200.8	15
198.6	199.1	172.1	170.1	201.3	197.6	16
199.7	199.8	168.7	168.7	200.8	200.6	17
200.1	199.4	170.6	168.5	199.6	198.2	18
200.3	198.6	171.9	169.1	197.6	203.1	19
199.5	199.3	168.8	170.4	201.1	199.4	20
<b>199.4</b>	<b>199.4</b>	<b>169.9</b>	<b>169.2</b>	<b>199.7</b>	<b>199.8</b>	المتوسط (ملغ)
<b>0.05-0.85</b>	<b>0-0.95</b>	<b>0.06-1.35</b>	<b>0.05-1.18</b>	<b>0-1.45</b>	<b>0.10-1.70</b>	الانحراف عن المتوسط (%)

نلاحظ من الجدول أن انحراف أوزان جميع المضغوطات عن المتوسط كان أقل من 7.5% في جميع الطبقات المدروسة، أي متوافقة مع متطلبات الدستور الأوروبي (وزن المضغوطات ضمن المجال 80-250 ملغ فالانحراف يجب أن يكون أقل من 7.5%) وبالتالي فهي متجانسة في الوزن.

جدول (6-3): اختبار تجانس المحتوى (%) لمضغوطات الفورسيמיד الكاملة من دون كسر

النسبة المئوية للمحتوى (%)						رقم المضغوظة
الشركة C		الشركة B		الشركة A		
C2	C1	B2	B1	A2	A1	
96.11	95.22	95.70	102.30	92.52	92.50	1
95.32	95.81	102.30	97.06	92.75	91.11	2
95.86	95.77	97.76	97.13	93.59	96.23	3
95.99	95.62	96.33	98.14	95.39	92.11	4
96.33	95.31	96.15	96.05	91.58	94.65	5
96.41	96.23	95.38	97.52	92.10	93.68	6
95.89	95.32	95.24	94.72	95.94	95.65	7
95.74	95.61	97.04	99.51	94.18	90.18	8
95.45	96.12	96.14	98.38	93.44	93.79	9
95.21	95.81	96.70	97.26	90.55	98.62	10
<b>95.83</b>	<b>95.68</b>	<b>96.87</b>	<b>97.81</b>	<b>93.20</b>	<b>93.85</b>	متوسط المحتوى (%)
<b>0.40</b>	<b>0.33</b>	<b>2.05</b>	<b>2.04</b>	<b>1.66</b>	<b>2.54</b>	الانحراف المعياري
<b>3.63</b>	<b>3.70</b>	<b>6.55</b>	<b>5.58</b>	<b>9.27</b>	<b>10.75</b>	قيمة AV

حققت المضغوطات تجانساً في المحتوى في جميع الطبقات حيث أن قيم AV في جميع الطبقات كان أقل من قيمة AV القبول والتي تساوي 15 (حسب الدستور الأوروبي).

## 2.1.6- أنصاف المضغوظات:

### 1.2.1.6- تجانس الوزن والمحتوى :

بعد إجراء اختبائي تجانس الوزن والمحتوى للمضغوظات كاملة تم إجراء الاختبارين أيضاً على أنصاف المضغوظات حيث تمت عملية الكسر في المنتصف ل 15 مضغوظة والحصول على 30 نصف

لكل طريقة كسر. تمت عملية الكسر باستخدام قاطعة المضغوطات- اليد- السكين. أجري اختبار تجانس الوزن على 20 نصف وتجانس المحتوى على الثلاثين نصف.

### (a) قاطعة المضغوطات:

يوضح الجدولان (4-6) و(5-6) اختبار تجانس الوزن والمحتوى لأنصاف المضغوطات الناتجة عن عملية الكسر بواسطة القاطعة علما أن المحتوى المفترض في أنصاف المضغوطات 20 ملغ فورسيמיד.

جدول (4-6): اختبار تجانس الوزن لأنصاف مضغوطات الفورسيמיד الناتجة عن عملية الكسر بالقاطعة

الوزن (ملغ)						رقم النصف	رقم المضغوطة
الشركة C		الشركة B		الشركة A			
C2	C1	B2	B1	A2	A1		
100.9	101.2	88.61	86.11	100.9	100.3	نصف 1	1
99.7	98.2	81.59	82.49	98.3	98.1	نصف 2	
102.6	102.5	87.05	88.01	101.6	101.2	نصف 1	2
97.3	97.5	79.58	81.29	96.5	98.6	نصف 2	
100.8	102.6	88.15	88.44	103.8	102.8	نصف 1	3
98.6	97.6	79.55	79.16	96.7	97.5	نصف 2	
100.9	102.4	87.95	85.54	102.6	102.5	نصف 1	4
98.6	97.1	79.59	81.56	97.1	97.5	نصف 2	
102.1	102.1	88.11	85.12	99.8	101.2	نصف 1	5
97.1	97.5	78.28	81.97	102.1	97.5	نصف 2	
101.5	101.3	88.43	86.55	103.1	103.8	نصف 1	6
98.6	99.1	79.17	79.65	96.5	98	نصف 2	
101.9	101.9	89.24	86.31	100.2	100.7	نصف 1	7
97.9	97.8	82.15	80.09	99.2	97.5	نصف 2	
101.7	100.9	88.31	89.66	98.2	100.6	نصف 1	8
98.1	98.6	80.25	79.64	99.9	97.2	نصف 2	
101.9	101.6	79.05	86.55	101.1	103.5	نصف 1	9
97.9	98.4	91.05	80.85	98	96.9	نصف 2	
100.8	100.8	78.99	89.34	97.1	98.7	نصف 1	10
98.6	97.9	88.42	79.16	98.6	97.7	نصف 2	
<b>99.87</b>	<b>99.85</b>	<b>84.17</b>	<b>83.87</b>	<b>99.56</b>	<b>99.59</b>	المتوسط (ملغ)	
<b>0.17-2.73</b>	<b>0.90-2.75</b>	<b>3.39-7.10</b>	<b>1.48-6.18</b>	<b>0.23-4.25</b>	<b>0.71-4.22</b>	الانحراف عن المتوسط (%)	

حققت الأنصاف العشرون الناتجة عن عملية الكسر بالقاطعة في جميع الطبخات المدروسة المتطلبات الدستورية فيما يخص اختبار تجانس الوزن حيث أن الانحراف عن المتوسط في جميع الأنصاف كان أقل من 7.5%. أظهرت العديد من الدراسات أن استخدام القاطعة لكسر المضغوطات يؤدي الى أنصاف متجانسة في الوزن كالدراسة التي قام بها (Polli) [50] عام 2003 على مضغوطات الفورسيميد دائرية الشكل (40ملغ)، حيث كانت أوزان جميع الأجزاء المدروسة ضمن المجال الدستوري لدستور الأدوية الأوروبي (85-115%).

جدول (5-6): اختبار تجانس المحتوى (%) لأنصاف مضغوطات الفورسيמיד الناتجة عن عملية الكسر بالقاطعة

النسبة المئوية للمحتوى (%)						رقم النصف	رقم المضغوطة
الشركة C		الشركة B		الشركة A			
C2	C1	B2	B1	A2	A1		
95.25	95.11	104.41	102.77	95.40	94.43	نصف 1	1
89.87	89.06	89.95	92.28	94.66	90.21	نصف 2	
95.87	92.97	104.48	104.84	94.74	93.71	نصف 1	2
89.64	92.6	90.64	92.77	88.31	89.95	نصف 2	
94.62	92.67	105.83	105.86	94.02	95.94	نصف 1	3
88.97	89.87	89.39	91.26	87.65	90.12	نصف 2	
95.45	94.43	104.65	104.36	93.52	95.09	نصف 1	4
90.87	88.57	92.26	92.65	88.04	93.11	نصف 2	
94.66	96.89	104.23	104.97	93.19	97.18	نصف 1	5
90.21	89.15	90.41	91.26	89.07	92.72	نصف 2	
95.81	97.98	103.21	104.32	95.22	94.21	نصف 1	6
90.88	93.25	94.59	93.35	90.51	90.40	نصف 2	
95.61	95.64	109.74	105.21	95.02	95.12	نصف 1	7
89.76	93.84	95.74	93.08	91.08	90.60	نصف 2	
94.58	96.64	104.75	105.47	95.92	95.44	نصف 1	8
90.66	93.11	91.99	93.83	89.90	90.05	نصف 2	
96.14	95.49	105.34	104.63	94.67	94.97	نصف 1	9
89.68	92.72	92.17	93.05	89.10	89.33	نصف 2	
96.08	94.88	105.71	104.31	95.42	93.90	نصف 1	10
90.11	90.4	89.68	91.86	88.94	89.75	نصف 2	
95.84	94.23	104.88	106.14	94.03	93.70	نصف 1	11
89.64	90.6	92.45	93.56	87.44	89.06	نصف 2	
94.32	93.89	103.50	106.06	95.02	95.83	نصف 1	12
88.71	92.08	89.91	94.01	90.60	92.60	نصف 2	
95.17	94.21	109.11	104.55	94.65	94.58	نصف 1	13
90.34	94.21	95.64	93.85	88.53	89.87	نصف 2	
94.33	97.25	108.65	104.69	94.95	95.55	نصف 1	14
89.64	93.74	95.08	92.98	90.45	88.57	نصف 2	
96.07	95.08	108.65	106.07	95.01	92.08	نصف 1	15
89.54	92.91	94.78	93.51	91.58	89.15	نصف 2	
<b>92.61</b>	<b>93.44</b>	<b>99.06</b>	<b>98.91</b>	<b>92.22</b>	<b>92.57</b>	متوسط المحتوى (%)	
<b>2.82</b>	<b>2.44</b>	<b>7.20</b>	<b>6.19</b>	<b>2.89</b>	<b>2.58</b>	الانحراف المعياري	
<b>11.57</b>	<b>9.93</b>	<b>14.4</b>	<b>12.38</b>	<b>12.06</b>	<b>11.09</b>	قيمة AV	

حققت الأنصاف الثلاثين في جميع الطبقات تجانساً في المحتوى حيث أن قيم AV كانت أقل من قيمة القبول AV (15). بينت العديد من الدراسات أن استخدام القاطعة لكسر المضغوطات يؤدي الى أنصاف متجانسة في المحتوى كالدراسة التي قام بها Zaid [68] عام 2011 على مضغوطات اللورازيبام حيث كان محتوى جميع الأجزاء الناتجة عن عملية الكسر ضمن المجال الدستوري (95-105) لدستور الأدوية الأوروبي.

#### **(b) اليد:**

كانت مضغوطات الشركة A قاسية جداً، وقد وجد صعوبة عند كسرها باليد لذلك فقد تم كسر مضغوطات الشركة B و C فقط. قام بكسر مضغوطات الشركة C شخص شاب فقط في حين قام بكسر أنصاف مضغوطات الشركة B شخص شاب وشخص مسن لدراسة فيما إذا كان هناك أي تأثير للشخص الذي يقوم بعملية الكسر على تجانس الوزن والمحتوى. يوضح الجدولان (6-6) و(7-6) اختباري تجانس الوزن والمحتوى لأنصاف المضغوطات المنقسمة باليد.

جدول (6-6): اختبار تجانس الوزن لأنصاف مضغوطات الفورسيمايد الناتجة عن عملية الكسر باليد

الوزن (ملغ)						رقم النصف	رقم المضغوطة
الشركة C		الشركة B					
C2	C1	B2		B1			
شاب	شاب	مسن	شاب	مسن	شاب		
109.6	108.2	87.65	89.36	88.71	89.11	نصف 1	1
91.32	90.33	77.55	75.15	73.27	74.67	نصف 2	
107.6	108.9	89.7	87.45	89.94	89.55	نصف 1	2
90.67	91.55	76	75.15	76.88	76.48	نصف 2	
106.5	107.9	90.35	89.82	88.16	87.85	نصف 1	3
91.79	90.11	76.65	73.58	75.94	77.2	نصف 2	
106.5	107.9	88.95	89.15	87.45	88.45	نصف 1	4
90.98	89.79	75.35	76.05	75.89	79.34	نصف 2	
106.7	108.9	90.05	89.56	86.52	89.85	نصف 1	5
91.97	90.54	80.35	73.94	77.2	73.76	نصف 2	
106.7	107.5	88.9	90.61	87.72	88.35	نصف 1	6
90.85	90.12	73.75	75.39	74.69	76.09	نصف 2	
105.9	110.1	88.95	89.36	88.76	88.06	نصف 1	7
90.67	88.22	76.2	75.64	75.06	77.03	نصف 2	
109.1	106.1	90.21	90.01	89.31	90.37	نصف 1	8
91.61	89.68	72.09	76.35	74.74	77	نصف 2	
105.9	108.7	91.77	90.37	88.9	89.05	نصف 1	9
91.47	89.15	73.73	73.43	75.05	74.95	نصف 2	
106.5	107.5	90.85	90.95	89.08	88.25	نصف 1	10
90.66	89.99	72.25	75.75	77.48	76.89	نصف 2	
<b>99.14</b>	<b>99.05</b>	<b>82.56</b>	<b>82.35</b>	<b>82.02</b>	<b>82.61</b>	المتوسط (ملغ)	
<b>6.81-10.59</b>	<b>6.27-13.41</b>	<b>6.07-12.68</b>	<b>7.20-10.81</b>	<b>6.91-10.60</b>	<b>6.9-10.7</b>	الانحراف عن المتوسط (%)	

لم تحقق الأنصاف العشرون الناتجة عن عملية الكسر باليد في جميع الطبقات المدروسة المتطلبات الدستورية لاختبار تجانس الوزن، حيث تجاوز الانحراف عن المتوسط 7.5% في (11- 9- 17- 18) نصف في (مسن-B1- شاب-B1- مسن-B2- شاب-B2) من أصل عشرين نصف على الترتيب وفي (18- 13) نصف في (C2-C1) من أصل عشرين نصف على الترتيب. أظهرت العديد من الدراسات أن استخدام اليد يؤدي الى أنصاف غير متجانسة في الوزن كالدراسة قام بها (Teng) [39] عام 2002 التي تمت على

مضغوظات (Hydrochlorothizide 50 mg) حيث كان وزن 40% من الأجزاء خارج المجال (85-115%)  
لدستور الأدوية الأوروبي.

جدول (6-7): اختبار تجانس المحتوى (%) لأنصاف مضغوظات الفورسيميد الناتجة عن عملية الكسر باليد

النسبة المئوية للمحتوى (%)						رقم النصف	رقم المضغوظة
الشركة C		الشركة B					
C2	C1	B2		B1			
شاب	شاب	مسن	شاب	مسن	شاب		
110.05	110.09	107.51	109.28	109.54	109.07	نصف 1	1
83.91	84.31	86.42	85.84	84.60	84.84	نصف 2	
108.08	110.08	109.31	109.25	107.81	109.52	نصف 1	2
83.05	82.95	85.45	86.35	85.22	84.77	نصف 2	
109.78	108.01	110.40	108.59	108.87	106.73	نصف 1	3
80.12	81.99	82.64	84.47	79.21	83.99	نصف 2	
107.45	106.21	110.41	109.64	107.67	108.17	نصف 1	4
79.84	84.06	84.99	84.16	84.05	77.67	نصف 2	
110.41	111.31	111.79	108.33	107.07	107.71	نصف 1	5
82.32	82.47	83.79	84.72	84.74	83.68	نصف 2	
109.25	108.55	110.65	110.21	108.54	107.32	نصف 1	6
80.01	80.09	83.02	82.95	82.56	82.64	نصف 2	
108.14	106.94	109.77	108.94	109.59	107.44	نصف 1	7
79.58	83.88	85.11	83.17	83.68	86.51	نصف 2	
108.22	110.21	107.56	110.01	109.89	109.18	نصف 1	8
84.02	87.25	88.55	85.19	83.02	79.22	نصف 2	
108.11	109.54	107.64	110.39	108.65	107.12	نصف 1	9
82.35	83.11	86.66	84.7	86.01	85.60	نصف 2	
109.51	107.45	107.66	109.26	108.55	107.97	نصف 1	10
79.18	91.08	84.77	83.49	83	86.03	نصف 2	
109.31	110.21	109.25	110.38	107.43	109.63	نصف 1	11
80.95	87.02	85.07	83.78	80.82	86.68	نصف 2	
108.69	111.08	110.71	109.25	109.66	109.06	نصف 1	12
77.65	83.20	89.24	82.38	82.46	77.39	نصف 2	
110.06	109.75	110.46	110.17	110.08	108.92	نصف 1	13
83.15	81.09	82.94	83.25	83.21	83.25	نصف 2	
107.84	107.45	109.65	108.25	107.31	106.91	نصف 1	14
84.47	82.64	84.05	84.15	84.61	79.67	نصف 2	
107.49	108.51	108.76	109.11	110.04	105.95	نصف 1	15
78.55	82.22	83.94	84.19	84.02	85.78	نصف 2	
<b>95.05</b>	<b>96.42</b>	<b>97.27</b>	<b>96.79</b>	<b>96.06</b>	<b>95.61</b>	متوسط المحتوى (%)	
<b>14.1</b>	<b>13.004</b>	<b>12.47</b>	<b>12.85</b>	<b>12.94</b>	<b>12.86</b>	الانحراف المعياري	
<b>31.66</b>	<b>28.08</b>	<b>26.18</b>	<b>27.41</b>	<b>28.32</b>	<b>28.61</b>	قيمة AV	

كما لاحظنا في اختبار تجانس الوزن، لم تحقق الأقسام الثلاثة الناتجة عن عملية الكسر باليد المتطلبات الدستورية لاختبار تجانس المحتوى حيث أن قيم AV كانت في جميع الطبقات أكبر من 15، علماً أن قيم المحتوى للأقسام تقع جميعها ضمن المجال (0.75M-1.25M) أي ضمن (123.1-73.8).

تم إجراء اختبار ستودنت لدراسة تأثير الشخص الذي يقوم بعملية كسر المضغوطات على المحتوى واختبار فيشر لدراسة التباينات بين عمليتي الكسر باليد والنتائج موضحة في الجدولين (8-6) و(9-6).

جدول (8-6): نتائج اختبار ستودنت لمقارنة تأثير الشخص الذي يقوم بكسر المضغوطة باليد على محتوى أقسام مضغوطات الفورسييد الناتجة

B2		B1		الشركة B
مسن	شاب	مسن	شاب	الشخص
0.14		0.13		T المحسوبة
2.000				T الجدولية

جدول (9-6): نتائج اختبار فيشر لدراسة التباينات بين عمليتي الكسر باليد

B2		B1		الشركة B
مسن	شاب	مسن	شاب	الشخص
0.94		1.01		F المحسوبة
1.84				F الجدولية

نلاحظ من الجدولين (8-6) و(9-6) أن القيم المحسوبة أصغر من القيم الجدولية، وبالتالي لا توجد فروق ذات أهمية احصائية بين متوسطات المحتوى للأقسام الناتجة عن عملية الكسر باليد سواء أكان الشخص الذي يقوم بعملية الكسر شاباً أو مسناً كما لا توجد أية تباينات ذات أهمية احصائية بين عمليتي الكسر باليد.

### (C) السكنين:

تم أيضاً استخدام السكنين لكسر المضغوطات في المنتصف ويوضح الجدولان (10-6) و(11-6) اختبائي تجانس الوزن والمحتوى للأجزاء الناتجة.

جدول (6-10): اختبار تجانس الوزن لأنصاف مضغوطات الفورسيמיד الناتجة عن عملية الكسر بالسكين

الوزن (%)						رقم النصف	رقم المضغوطة
الشركة C		الشركة B		الشركة A			
C2	C1	B2	B1	A2	A1		
119.1	116.5	92.2	86.11	120.3	118.3	نصف 1	1
76.5	77.8	70.5	82.49	76.3	81.3	نصف 2	
117.4	117.5	90.86	88.01	119.6	115.2	نصف 1	2
77.4	78.2	70.14	81.29	76.3	81.5	نصف 2	
118.6	117.9	89.91	88.44	120.5	117.4	نصف 1	3
75.8	79.1	68.39	79.16	76.3	78.4	نصف 2	
120.5	121.1	91.81	85.54	120.1	120.2	نصف 1	4
77.9	75.6	70.99	81.56	73.9	79.1	نصف 2	
121	117.9	91.95	85.12	117.3	116.9	نصف 1	5
79.1	78.2	69.05	81.97	75.2	81.5	نصف 2	
118.6	114.3	91.31	86.55	122.5	120.6	نصف 1	6
79.8	79.2	71.19	79.65	75	76.6	نصف 2	
117.8	116.9	90.29	86.31	119.2	121	نصف 1	7
76.9	74.5	68.41	80.09	76.2	74	نصف 2	
119.7	120.2	90.66	89.66	118.6	123	نصف 1	8
76.3	78.6	67.34	79.64	74.9	71.2	نصف 2	
118.5	119.6	88.87	86.55	121.5	123	نصف 1	9
78.9	77.9	69.93	80.85	74.4	73.3	نصف 2	
119.4	118.6	90.05	89.34	119.6	122.1	نصف 1	10
78.2	77.1	72.25	79.16	74.5	75.9	نصف 2	
<b>98.37</b>	<b>97.83</b>	<b>80.30</b>	<b>83.87</b>	<b>97.61</b>	<b>98.52</b>	المتوسط (ملغ)	
<b>18.87-23</b>	<b>16.8-23.7</b>	<b>10-16.11</b>	<b>9.7-17.9</b>	<b>19.8-25.41</b>	<b>17.4-27.73</b>	الانحراف عن المتوسط (%)	

لم تحقق الأنصاف العشرون في جميع الطبقات المدروسة (A1,A2-B1,B2-C1,C2) اختبار تجانس الوزن حيث تجاوز الانحراف عن المتوسط في جميع الأجزاء 7.5%. أظهرت العديد من الدراسات أن استخدام السكين يؤدي الى أنصاف غير متجانسة في الوزن كالدراسة التي تمت على مضغوطات (Cyclobenzaprine) حيث تراوح الاختلاف في وزن الأجزاء بين 49.9-149.5% عن الوزن الوسطي [69].

جدول (6-11): اختبار تجانس المحتوى (%) لأنصاف مضغوطات الفورسيمييد الناتجة عن عملية الكسر بالسكين

النسبة المئوية للمحتوى (%)						رقم النصف	رقم المضغوطة
الشركة C		الشركة B		الشركة A			
C2	C1	B2	B1	A2	A1		
110.02	109.85	112.39	109.66	110.35	107.54	نصف 1	1
78.64	74.51	78.64	74.96	73.40	71.96	نصف 2	
109.64	111.64	112.21	111.03	110.37	107.06	نصف 1	2
74.59	79.01	73.12	78.68	68.97	72.28	نصف 2	
110.01	108.75	110.89	109.18	109.54	107.87	نصف 1	3
78.05	77.94	73.53	75.88	69.38	72.39	نصف 2	
111.34	111.05	110.91	109.40	110.47	108.69	نصف 1	4
73.68	74.51	79.48	75.97	70.75	68.62	نصف 2	
109.88	110.31	112.27	107.80	107.89	106.21	نصف 1	5
70.21	76.91	78.98	74.16	69.21	72.10	نصف 2	
111.09	112.07	111.24	110.05	108.25	108.08	نصف 1	6
78.03	79.01	74.54	76.41	70.33	71.49	نصف 2	
111.47	109.55	110.08	109.68	109.81	108.95	نصف 1	7
75.05	72.92	75.54	77.87	70.50	72.05	نصف 2	
109.85	109.86	110.67	109.31	109.78	108.19	نصف 1	8
74.51	78.54	79.07	77.38	72.74	77.02	نصف 2	
108.11	112.05	110.79	110.34	110.41	110.40	نصف 1	9
77.16	73.95	76.14	77.66	70.04	76.27	نصف 2	
112.31	110.41	111.75	107.45	110.88	110.55	نصف 1	10
77.95	78.69	72.93	77.37	69.54	75.64	نصف 2	
108.94	109.64	112.08	110.96	107.54	111.64	نصف 1	11
74.35	76.99	76.73	77.29	70.30	73.95	نصف 2	
110.22	109.85	110.46	110.99	107.48	110.38	نصف 1	12
70.14	77.74	74.47	77.38	73.93	73.52	نصف 2	
108.79	111.02	110.71	108.74	110.07	110.34	نصف 1	13
74.33	78.08	79.08	74.45	70.05	72.35	نصف 2	
110.11	109.97	110.57	111.21	107.21	109.11	نصف 1	14
77.54	74.11	76.15	74.55	71.08	70.65	نصف 2	
108.08	110.31	109.94	108.79	107.65	110.05	نصف 1	15
74.59	72.19	76.01	76.25	71.91	72.11	نصف 2	
<b>92.62</b>	<b>93.38</b>	<b>93.71</b>	<b>93.02</b>	<b>89.99</b>	<b>90.91</b>	متوسط المحتوى (%)	
<b>17.78</b>	<b>17.42</b>	<b>17.79</b>	<b>16.94</b>	<b>19.65</b>	<b>18.49</b>	الانحراف المعياري	
<b>41.44</b>	<b>39.96</b>	<b>40.37</b>	<b>39.36</b>	<b>47.81</b>	<b>44.57</b>	قيمة AV	

كذلك لم تحقق الأنصاف الثلاثون الناتجة عن عملية الكسر بالسكين في جميع الطبقات المدروسة اختبار تجانس المحتوى حيث أن قيم AV كانت في جميع الطبقات أكبر من 15، علماً أن قيم المحتوى للأنصاف الناتجة تقع كذلك خارج المجال (73.8-123.1) في (11،15،3،2،3) نصف في (C1, C2, A1, A2, B2) على الترتيب.

### 2.2.1.6 - الخسارة في الكتلة:

يوضح الجدول (6-12) الخسارة في الكتلة الناتجة عن عملية الكسر بواسطة الطرق الثلاثة معبراً عنها كنسبة مئوية.

جدول (6-12) الخسارة في الكتلة (%) لمضغوطات الفورسيميد الناتجة عن طرق الكسر المتبعة

الشركة C		الشركة B				الشركة A		طريقة الكسر
C2	C1	B2		B1		A2	A1	
0.63-0.81	0.43-0.72	0.42-0.61		0.55-0.73		0.23-0.42	0.11-0.41	القاطعة
3.41-3.9	2.55-4.2	مسن	شباب	مسن	شباب	صعبة الكسر باليد		اليد
		2.43-3.12	2.92-3.81	2.21-3.52	2.5-3.31			
4.22-4.81	3.81-4.92	4.18-5.29		3.46-4.77		2.17-2.95	1.69-2.97	السكين

نلاحظ من الجدول السابق أن الخسارة في الكتلة الناتجة عن عملية الكسر بواسطة قاطعة المضغوطات قليلة (أقل من 3%) خصوصاً في الشركة A (يتوافق مع القساوة العالية لمضغوطات هذه الشركة). تجاوزت الخسارة في الكتلة للأجزاء الناتجة عن عملية الكسر باليد والسكين 3% في الشركتين B, C (في السكين أكبر منها في اليد) وهذا يخالف معايير FDA التي تشترط ألا تتجاوز الخسارة في الكتلة للأجزاء الناتجة عن عملية الكسر 3% لكي تكون المضغوطة قابلة للكسر. كانت الخسارة في الكتلة الناتجة عن قيام الشخص المسن بعملية الكسر متقاربة مع تلك الناتجة عن قيام الشخص الشاب بعملية الكسر.

### 3.2.1.6 - دراسة تأثير طريقة الكسر المتبعة على المحتوى

تم اجراء اختباري فيشر وستودنت الاحصائيين للمقارنة بين محتوى الفورسيמיד في الأجزاء الناتجة عن طرائق الكسر الثلاثة (قاطعة المضغوطات- اليد- السكين) والنتائج موضحة في الجدول (6-13).

جدول (6-13): نتائج اختباري فيشر وستودنت لمقارنة تأثير طريقة الكسر على محتوى الفورسيמיד في أنصاف المضغوطات

قيم t المحسوبة				قيم F المحسوبة				
C2	C1	B2	B1	C2	C1	B2	B1	مقارنة
0.92	1.23	0.84	1.26	25	28.40	3.18	18.64	قاطعة/يد
0.003	0.01	1.52	1.78	39.75	50.97	6.10	7.49	قاطعة/سكين
0.58	0.76	0.76	0.66	1.59	1.79	1.91	1.73	يد/سكين
قيم الجدولية t 2.00				F الجدولية 1.84				

أظهر اختبار فيشر وجود تباينات ذات أهمية احصائية لدى مقارنة القاطعة مع اليد ومع السكين (كون القيم المحسوبة أكبر من القيمة الجدولية)، بينما لا توجد فروقات هامة احصائيا بين اليد والسكين ماعدا فروق بسيطة في الطبخة B2. نلاحظ من الجدول السابق أن القيم المحسوبة أصغر من القيم الجدولية وبالتالي لا توجد فروق ذات أهمية احصائية بين متوسطات المحتوى للأنصاف الناتجة عن طرائق الكسر الثلاثة فيما بينها.

## 2.6- الوارفارين:

### 1.2.6- نتائج الفحوص المجراة على المضغوطات الكاملة:

#### 1.1.2.6- فحص القساوة والهشاشة:

تم اجراء فحص القساوة والهشاشة لمضغوطات الوارفارين الكاملة كما ذكرنا سابقا لكل طبخة والنتائج موضحة في الجدول (6-14).

جدول (6-14): فحص القساوة و الهشاشة لمضغوطات الوارفارين التجارية

الهشاشة (%) N=10	الانحراف المعياري	متوسط القساوة (كيلوباسكال) N=10	الطبخة
0.50	0.31	5.50	X1
0.40	0.24	5.11	X2
0.29	0.37	10.80	Y1
0.19	0.5	10.23	Y2
0.55	0.25	4.08	Z1
0.53	0.25	4.22	Z2

إن مضغوطات الشركة Y هي الأكثر قساوة، وذات هشاشة مهمله نوعاً ما (يتوافق مع القساوة العالية) بينما مضغوطات الشركة X و Z ذات هشاشة أعلى الا أنها ضمن الحدود المقبولة (الحد المقبول حسب الدستور الأوروبي أقل من 1%).

**2.1.2.6- فحص تجانس الوزن والمحتوى:** في البداية تم دراسة تجانس الوزن (20 من كل طبخة) والمحتوى (10 من كل طبخة) لمضغوطات الوارفارين الكاملة (5ملغ). يوضح الجدولين (6-15) و(6-16) اختباري تجانس الوزن والمحتوى للمضغوطات كاملة من دون كسر.

جدول (6-15): اختبار تجانس الوزن لمضغوطات الوارفارين الكاملة من دون كسر

الوزن (ملغ)						رقم المضغوظة
الشركة Z		الشركة Y		الشركة X		
Z2	Z1	Y2	Y1	X2	X1	
170.2	169.2	100.9	101.2	200.1	199.1	1
169.8	170.6	101.6	103.2	198.2	198.2	2
169.4	168.9	102.2	99.8	199.6	200.2	3
169.8	169.7	100.6	100.5	198.7	199.6	4
169.3	170.9	100.8	101.7	200.2	200.3	5
170.5	169.4	101.2	102.3	200.4	200.1	6
169.7	169.8	102.6	99.6	198.8	198.4	7
170.2	170.4	100.9	100.1	199.4	198.9	8
170.1	168.8	102.4	102.3	200.1	200.3	9
169.5	169.5	100.7	102.6	199.7	198.7	10
169.5	169.5	101.6	102.1	199.7	198.7	11
170.2	170.2	102.9	100.8	198.9	199.6	12
170.5	170.6	103.1	101.9	200.1	200.5	13
169.8	169.8	101.8	102.8	200.3	197.9	14
169.3	169.5	100.9	102.4	199.6	198.1	15
169.8	170.1	101.2	100.9	198.9	199.5	16
170.4	169.5	102.6	101.4	200.1	200.1	17
169.5	169.4	101.7	100.9	198.7	200.3	18
169.1	169.9	101.4	101.2	199.4	199.2	19
170.7	169.1	102.7	100.3	200.3	198.9	20
<b>169.84</b>	<b>169.76</b>	<b>101.72</b>	<b>101.41</b>	<b>199.56</b>	<b>199.33</b>	المتوسط (ملغ)
<b>0.03- 0.49</b>	<b>0.02- 1.01</b>	<b>0.22- 1.01</b>	<b>0-1.98</b>	<b>0.09- 0.69</b>	<b>0.11- 0.49</b>	الانحراف عن المتوسط (%)

نلاحظ من الجدول أن انحراف أوزان جميع المضغوطات عن المتوسط كان أقل من 7.5% في جميع الطبقات المدروسة أي متوافقة مع متطلبات الدستور الأوروبي وبالتالي فهي متجانسة في الوزن.

جدول (6-16): اختبار تجانس المحتوى (%) لمضغوطات الوارفارين الكاملة من دون كسر

النسبة المئوية للمحتوى (%)						رقم المضغوظة
الشركة Z		الشركة Y		الشركة X		
Z2	Z1	Y2	Y1	X2	X1	
98.22	99.86	96.51	98.19	97.58	98.75	1
98.76	98.62	97.01	98.57	99.43	99.20	2
99.33	99.40	97.49	96.96	98.36	99.41	3
98.27	97.49	97.82	97.03	98.22	98.04	4
98.53	98.29	96.54	98.22	99.03	98.99	5
98.27	99.55	97.03	98.41	99.40	97.01	6
98.51	97.86	98.17	96.48	99.31	98.63	7
98.27	98.48	98.22	97.68	97.74	98.28	8
97.77	99.21	97.06	96.44	97.24	99.37	9
99.33	98.24	97.93	97.60	99.21	99.27	10
<b>98.53</b>	<b>98.70</b>	<b>97.38</b>	<b>97.56</b>	<b>98.55</b>	<b>98.69</b>	متوسط المحتوى
<b>0.47</b>	<b>0.74</b>	<b>0.60</b>	<b>0.75</b>	<b>0.79</b>	<b>0.75</b>	الانحراف المعياري
<b>1.12</b>	<b>1.77</b>	<b>2.56</b>	<b>2.74</b>	<b>1.89</b>	<b>1.8</b>	قيمة AV

حققت المضغوظات تجانسا في المحتوى في جميع الطبقات حيث أن قيم AV في جميع الطبقات أقل من قيمة AV القبول والتي تساوي 15 (حسب الدستور الأوروبي).

## 2.2.6 - أنصاف المضغوظات

### 1.2.2.6 - تجانس الوزن والمحتوى :

بعد إجراء اختبار تجانس الوزن والمحتوى للمضغوطات كاملة تم إجراء الاختبار أيضاً على أنصاف المضغوطات حيث تمت عملية الكسر في المنتصف باستخدام قاطعة المضغوطات- اليد- السكين. في كل طريقة, كان يتم كسر 15 مضغوطة للحصول على ثلاثين نصف. أجري اختبار تجانس الوزن على 20 نصف وتجانس المحتوى على الثلاثين نصف.

### (a) قاطعة المضغوطات:

يوضح الجدولان (6-17) و(6-18) اختبائي تجانس الوزن والمحتوى لأنصاف المضغوطات الناتجة عن عملية الكسر بواسطة القاطعة علماً أن المحتوى المفترض في أنصاف المضغوطات 2.5 ملغ وارفارين.

جدول (6-17): اختبار تجانس الوزن لأنصاف مضغوطات الوارفارين الناتجة عن عملية الكسر بالقاطعة

الوزن (ملغ)						رقم النصف	رقم المضغوطة
الشركة Z		الشركة Y		الشركة X			
Z2	Z1	Y2	Y1	X2	X1		
86.2	87.5	56.63	58.11	101.7	102.1	نصف 1	1
82.4	81.5	44.49	44.29	97.65	96.19	نصف 2	
87.1	86.5	57.61	56.24	101.1	102.1	نصف 1	2
82.6	83.1	45.11	44.36	98.38	98.07	نصف 2	
86.3	86.6	56.73	58.40	100.8	101.2	نصف 1	3
83.4	82.5	43.81	44.09	97.89	96.09	نصف 2	
86.8	87.7	57.21	55.92	101.6	102.8	نصف 1	4
82.8	81.9	45.19	44.78	98.12	96.76	نصف 2	
87.4	86.5	56.43	56.80	101.4	100.9	نصف 1	5
81.6	82.4	44.72	43.87	97.55	97.68	نصف 2	
85.6	86.3	57.80	56.42	100.6	102.4	نصف 1	6
83.8	83.6	44.68	45.39	97.74	96.58	نصف 2	
86.1	87.3	56.42	57.21	100.4	100.6	نصف 1	7
82.6	82.1	45.09	44.44	99.63	96.99	نصف 2	
87.4	86.2	57.85	56.71	100.2	102.6	نصف 1	8
81.4	83.4	43.15	45.34	98.28	96.65	نصف 2	
86.3	87.9	55.74	56.61	101.9	101.9	نصف 1	9
83.1	81.5	45.76	44.61	96.59	97.49	نصف 2	
86.9	87.2	56.82	57.63	101.9	101.3	نصف 1	10
81.6	81.9	45.68	43.32	98.07	97.18	نصف 2	
<b>84.57</b>	<b>84.68</b>	<b>50.84</b>	<b>50.72</b>	<b>99.57</b>	<b>99.37</b>	المتوسط (ملغ)	
<b>1.27-3.8</b>	<b>0.91-3.51</b>	<b>9.65-13.81</b>	<b>10.2-15.16</b>	<b>0.06-2.99</b>	<b>1.23-3.45</b>	الانحراف عن المتوسط (%)	

حققت أنصاف المضغوطات العشرون الناتجة عن عملية الكسر بالقاطعة في طبخات الشركتين X و Z المتطلبات الدستورية فيما يخص اختبار تجانس الوزن، حيث أن الانحراف عن المتوسط في جميع الانصاف كان أقل من 7.5%. أظهرت العديد من الدراسات أن استخدام القاطعة يؤدي الى أنصاف متجانسة في الوزن كالدراسة التي قام بها (Rosenberg) [70] عام 2002 على كل من مضغوطات (Warfarin 0.5mg). المجال الدستوري لدستور الأدوية الأوروبي (85-115%).

فشلت الانصاف في طبختي الشركة Y (Y1, Y2) في تحقيق المتطلبات الدستورية حيث تجاوز الانحراف عن المتوسط 10% كون الوزن الوسطي أقل من 80 ملغ في (18, 20) نصف على الترتيب. وجدت عدة دراسات أن استخدام القاطعة يؤدي الى أنصاف غير متجانسة في الوزن كالدراسة التي قام بها (Horn)<sup>(32)</sup> عام 1999 على مضغوطات (Tegretol)، حيث كان وزن 32% من الاجزاء الناتجة عن عملية الكسر بالقاطعة خارج المجال (85-115%). أظهرت دراسة أخرى قام بها (Verrue) [44] عام 2007 على مضغوطات (Digoxin) أن وزن 9 أجزاء من أصل 100 جزء انحرقت بمقدار أكبر من 15% عن الوزن الوسطي عند استخدام القاطعة في عملية الكسر. بينت دراسة أخرى قام بها (Peek) [71] عام 2002 أن جميع الأجزاء الناتجة عن عملية كسر مضغوطات (Warfarin 5mg) بالقاطعة انحرقت بمقدار أكبر من 20% عن الوزن الوسطي.

جدول (6-18): اختبار تجانس المحتوى (%) لأنصاف مضغوطات الوارفارين الناتجة عن عملية الكسر بالقاطعة

النسبة المئوية للمحتوى (%)						رقم النصف	رقم المضغوطة
الشركة Z		الشركة Y		الشركة X			
Z2	Z1	Y2	Y1	X2	X1		
97.78	97.82	102.83	103.32	97.15	97.15	نصف 1	1
97.31	96.15	88.98	90.07	98.12	96.51	نصف 2	
97.65	97.25	102.97	102.87	97.30	97.75	نصف 1	2
96.15	97.18	89.12	89.60	97.49	97.24	نصف 2	
97.25	99.38	101.57	103.06	96.53	97.94	نصف 1	3
97.30	96.22	87.80	90.08	96.27	96.56	نصف 2	
97.41	97.60	103.04	103.32	96.54	97.74	نصف 1	4
97.18	96.68	89.65	90.03	97.82	96.96	نصف 2	
98.76	97.68	100.73	103.97	97.01	98.17	نصف 1	5
99.38	96.96	89.67	87.63	98.34	98.00	نصف 2	
100.17	98.22	102.32	103.02	97.05	97.95	نصف 1	6
96.22	96.85	88.95	88.65	97.14	97.08	نصف 2	
97.60	97.85	100.58	103.08	96.36	97.85	نصف 1	7
96.54	97.01	90.11	90.11	95.95	97.32	نصف 2	
98.65	97.77	102.95	103.33	96.18	95.09	نصف 1	8
96.68	97.15	89.53	89.08	97.15	97.01	نصف 2	
97.68	97.65	103.75	100.93	96.15	98.05	نصف 1	9
97.01	97.30	89.94	88.63	96.49	97.60	نصف 2	
97.41	97.41	101.50	102.54	97.18	97.20	نصف 1	10
96.96	96.53	88.37	88.84	96.68	97.06	نصف 2	
98.26	100.17	103.80	102.42	96.22	98.12	نصف 1	11
97.01	96.54	89.81	88.68	95.96	97.13	نصف 2	
98.53	98.46	100.98	102.95	96.68	98.10	نصف 1	12
96.87	97.01	88.96	88.84	97.62	97.48	نصف 2	
97.32	97.41	101.55	102.92	96.96	98.57	نصف 1	13
96.12	97.05	89.65	89.75	96.25	97.12	نصف 2	
98.37	98.25	101.45	102.34	96.95	98.65	نصف 1	14
96.08	96.55	87.95	89.04	96.35	96.95	نصف 2	
96.96	98.06	103.02	101.58	97.12	97.85	نصف 1	15
97.21	96.31	89.44	90.21	97.68	96.91	نصف 2	
<b>97.46</b>	<b>97.42</b>	<b>95.70</b>	<b>96.03</b>	<b>96.89</b>	<b>97.44</b>	متوسط المحتوى (%)	
<b>0.96</b>	<b>0.89</b>	<b>6.67</b>	<b>6.90</b>	<b>0.63</b>	<b>0.71</b>	الانحراف المعياري	
<b>2.97</b>	<b>2.86</b>	<b>16.14</b>	<b>16.27</b>	<b>2.87</b>	<b>2.48</b>	قيمة AV	

حققت الأنصاف الثلاثين في طبخات الشركتين X و Z تجانساً في المحتوى حيث أن قيم AV أقل من قيمة القبول (15)، بينما فشلت أنصاف المضغوطات في الشركة Y في تحقيق المتطلبات الدستورية حيث أن قيمة AV القبول كانت أكبر من 15. كانت قيم المحتوى للأنصاف الناتجة في جميع الطبخات ضمن المجال (0.75M-1.25M) أي ضمن المجال (73.8-123.1). وجدت العديد من الدراسات أن استخدام القاطعة يؤدي الى أنصاف غير متجانسة في المحتوى كالدراسة التي قام بها (Shaynan) [72] عام 2009 التي تمت على مضغوطات (Estalopram ،Smivastatin) أن محتوى (3، 5) أجزاء من أصل 30 جزء على الترتيب كانت خارج المجال الدستوري لدستور الأدوية الأمريكي (90-110%). كما بينت نفس الدراسة على مضغوطات الوارفارين أن محتوى 11 جزء من أصل 30 جزء كانت خارج المجال الدستوري لدستور الأدوية الأمريكي (95-105%).

يمكن تفسير عدم تجانس المحتوى والوزن لأنصاف مضغوطات الوارفارين للشركة Y بصغر حجمها وعدم ملائمتها للمكان المخصص لها في القاطعة إضافةً لقساوتها العالية مقارنةً مع بقية الشركات.

## (B) اليد:

كانت مضغوطات الشركة Y قاسية جداً، وقد وجد صعوبة عند كسرها باليد لذلك فقد تم كسر مضغوطات الشركتين Z و X فقط. قام بكسر المضغوطات شخص شاب فقط. يوضح الجدولان (6-19) و(6-20) اختباري تجانس الوزن والمحتوى لأنصاف المضغوطات المنقسمة باليد.

جدول (6-19): اختبار تجانس الوزن لأنصاف مضغوطات الوارفارين الناتجة عن عملية الكسر باليد

الوزن (ملغ)				رقم النصف	رقم المضغوطة
الشركة Z		الشركة X			
Z2	Z1	X2	X1		
91.7	90.2	111.4	109.2	نصف 1	1
76.9	77.1	87.29	87.88	نصف 2	
89.6	89.7	113.4	107.8	نصف 1	2
79.1	79.4	84.63	90.98	نصف 2	
90.1	88.6	108.5	108.2	نصف 1	3
78.1	78.3	88.09	90.33	نصف 2	
89.4	89.4	114.1	110.2	نصف 1	4
78.4	77.4	84.34	87.89	نصف 2	
90.8	90.1	108.6	105.7	نصف 1	5
77.2	78.1	88.46	91.96	نصف 2	
89.8	89.5	107.6	101.7	نصف 1	6
76.8	78.6	89.18	96.47	نصف 2	
90.6	90.1	112.7	107.9	نصف 1	7
77.8	77.9	83.76	91.96	نصف 2	
89.7	89.6	113.2	107.6	نصف 1	8
77.9	79.4	85.28	90.62	نصف 2	
89.6	89.2	107.5	106.4	نصف 1	9
78.9	79.1	88.84	89.98	نصف 2	
89.6	89.8	111.9	108.9	نصف 1	10
77.6	77.9	86.12	90.13	نصف 2	
<b>83.98</b>	<b>83.97</b>	<b>98.74</b>	<b>99.09</b>	المتوسط	
<b>5.18-9.19</b>	<b>5.19-8.41</b>	<b>8.87-15.17</b>	<b>2.63-11.31</b>	الانحراف عن المتوسط (%)	

لم تحقق الانصاف العشرون الناتجة عن عملية الكسر باليد في جميع الطبقات المدروسة المتطلبات الدستورية فيما يخص اختبار تجانس الوزن حيث تجاوز الانحراف عن المتوسط 7.5% في (14-20-13 - 7) نصف في (Z2-Z1-X2-X1) من أصل عشرين نصف على الترتيب. أظهرت العديد من الدراسات أن استخدام اليد يؤدي الى أجزاء غير متجانسة في الوزن كالدراسة التي قام بها (Verrue) [44] عام 2007 على مضغوطات (Warfarin) حيث انحراف وزن 35 جزء من أصل 100 جزء بمقدار أكبر من 15% عن الوزن الوسطي، كما أظهرت الدراسة نفسها على مضغوطات (Digoxin) أن وزن 54 جزء من أصل 100 جزء انحرقت بمقدار أكبر من 15% عن الوزن الوسطي. كما فشلت الأجزاء الناتجة عن عملية الكسر باليد لمضغوطات (Salbutamol4mg) في إحدى الدراسات في تحقيق المتطلبات الدستورية لاختبار تجانس الوزن حيث كان 25% من الأجزاء خارج المجال الدستوري لدستور الادوية الامريكى [73].

جدول (6-20): اختبار تجانس المحتوى (%) لأنصاف المضغوطات الناتجة عن عملية الكسر باليد

النسبة المئوية للمحتوى (%)				رقم النصف	رقم المضغوطة
الشركة Z		الشركة X			
Z2	Z1	X2	X1		
106.24	106.29	105.67	104.39	نصف 1	1
85.69	86.47	88.51	94.05	نصف 2	
105.7	105.25	105.79	102.49	نصف 1	2
88.15	86.35	86.07	91.78	نصف 2	
105.6	105.96	104.11	104.11	نصف 1	3
85.66	86.64	85.44	90.62	نصف 2	
105.89	107	105.49	104.22	نصف 1	4
86.7	87.06	87.92	90.34	نصف 2	
106.41	106.39	104.16	102.21	نصف 1	5
86.64	85.56	86.82	90.76	نصف 2	
106.25	106.22	105.01	104.21	نصف 1	6
85.55	86.15	88.96	87.02	نصف 2	
109.85	106.32	103.51	103.95	نصف 1	7
87.11	85.65	88.31	87.44	نصف 2	
106.88	106.21	103.95	102.95	نصف 1	8
86.07	86.13	88.15	89.84	نصف 2	
107.22	105.89	103.01	96.68	نصف 1	9
87.85	86.13	85.44	92.31	نصف 2	
105.37	105.48	105.48	102.45	نصف 1	10
86.07	87.8	88.86	91.1	نصف 2	
105.04	107.26	106.05	103.06	نصف 1	11
86.13	86.99	86.64	88.8	نصف 2	
107.15	105.89	102.9	102.56	نصف 1	12
85.64	87.01	87.23	91.83	نصف 2	
105.7	105.67	104.22	103.8	نصف 1	13
86.74	87.07	89.02	86.31	نصف 2	
105.65	105.75	104.75	104.25	نصف 1	14
86.64	86.33	88.44	88.25	نصف 2	
107.66	105.84	104.55	103.65	نصف 1	15
86.95	85.44	86.91	86.11	نصف 2	
<b>96.47</b>	<b>96.27</b>	<b>96.05</b>	<b>96.38</b>	متوسط المحتوى (%)	
<b>10.19</b>	<b>10.01</b>	<b>8.75</b>	<b>7.05</b>	الانحراف المعياري	
<b>22.41</b>	<b>22.25</b>	<b>19.94</b>	<b>16.21</b>	قيمة AV	

كما لاحظنا في اختبار تجانس الوزن وعلى عكس القاطعة لم تحقق الأنصاف الثلاثون الناتجة عن عملية الكسر باليد (Z2-Z1-X2-X1) المتطلبات الدستورية في اختبار تجانس المحتوى حيث أن قيم AV كانت في جميع الطبقات اكبر من 15، علماً أن قيم المحتوى للأنصاف تقع ضمن المجال (0.75M-1.25M) أي ضمن المجال (123.1-73.8).

(C).السكين:

تم أيضاً استخدام السكين لكسر المضغوطات في المنتصف ويوضح الجدولان (21-6) و(22-6) اختباري تجانس الوزن والمحتوى للأجزاء الناتجة.

جدول (21-6): اختبار تجانس الوزن لأنصاف مضغوطات الوارفارين الناتجة عن عملية الكسر بالسكين

الوزن (ملغ)						رقم النصف	رقم المضغوطة
الشركة Z		الشركة Y		الشركة X			
Z2	Z1	Y2	Y1	X2	X1		
97.2	96.5	64.2	62.8	114.2	111.2	نصف 1	1
68.1	70.1	35.08	37.49	83.25	85.19	نصف 2	
96.4	95.8	62.8	63.7	109.8	112.9	نصف 1	2
68.4	69.7	35.57	35.29	85.89	83.17	نصف 2	
98.5	95.3	62.9	62.9	112.5	112.8	نصف 1	3
69.3	70.4	35.89	36.58	84.72	83.92	نصف 2	
96.3	96.2	63.1	62.1	110.7	106.8	نصف 1	4
69.2	69.8	36.53	37.91	85.16	89.08	نصف 2	
97.1	96.5	62.8	63.9	110.6	111.6	نصف 1	5
70.9	69.5	37.41	33.94	85.12	85.01	نصف 2	
96.8	96.1	63.1	63.4	113.5	113.1	نصف 1	6
68.9	69.5	36.03	36.26	82.49	82.96	نصف 2	
95.8	95.7	63.4	64.5	112.6	108.6	نصف 1	7
68.3	69.3	35.68	34.59	83.4	88.68	نصف 2	
96.7	96.1	62.4	63.7	109.2	113.9	نصف 1	8
68.9	70.2	37.88	35.35	87.65	80.75	نصف 2	
98.1	97.7	63.4	61.8	111.5	109.1	نصف 1	9
68.1	70.1	34.07	37.58	84.06	87.33	نصف 2	
96.4	95.8	62.2	60.8	114.9	113.2	نصف 1	10
69.2	70.3	37.68	37.98	81.19	81.69	نصف 2	
<b>82.93</b>	<b>83.03</b>	<b>49.61</b>	<b>49.63</b>	<b>98.12</b>	<b>98.04</b>	المتوسط	
<b>14.5-18.71</b>	<b>14.7-17.66</b>	<b>23.6-31.32</b>	<b>22.5-31.61</b>	<b>11.2-17.25</b>	<b>8.92-16.16</b>	الانحراف عن المتوسط (%)	

لم تحقق الأنصاف العشرون في جميع الطبخات المدروسة ( $X_1, X_2 - Y_1, Y_2 - Z_1, Z_2$ ) اختبار تجانس الوزن حيث تجاوز الانحراف عن المتوسط في جميع الأجزاء 7.5% بالنسبة لأجزاء الشركتين X, Z و10% بالنسبة لأجزاء الشركة Y. أظهرت العديد من الدراسات أن استخدام السكين يؤدي الى أجزاء غير متجانسة في الوزن، كالدراصة التي قام بها (Verrue) [45] على مضغوطات (Sprionolactone, Digoxin) حيث انحراف وزن (100 جزء من أصل 200 جزء بمقدار أكبر من 15% ل Sprionolactone)، (42 جزء من أصل 100 جزء بمقدار أكبر من 15% ل Digoxin) عن الوزن الوسطي.

جدول (6-22): اختبار تجانس المحتوى (%) لأنصاف مضغوطات الوارفارين الناتجة عن عملية الكسر بالسكين

النسبة المئوية للمحتوى (%)						رقم النصف	رقم المضغوطة
الشركة Z		الشركة Y		الشركة X			
Z2	Z1	Y2	Y1	X2	X1		
109.42	109.11	109.11	108.03	105.67	105.77	نصف 1	1
85.66	86.13	83.86	82.57	83.5	83.64	نصف 2	
109.02	109.33	108.43	109.11	103.3	105.48	نصف 1	2
86.21	83.83	83.1	81.19	83.71	89.74	نصف 2	
108.29	107.9	106.58	107.62	104.28	104.91	نصف 1	3
86.64	84.64	83.22	82.91	85.45	84.12	نصف 2	
108.14	109.02	108.24	108.93	104.49	101.55	نصف 1	4
84.47	86.64	84.97	82.71	83.97	87.16	نصف 2	
109.35	109.28	106.25	108.36	104.27	106.06	نصف 1	5
85.68	83.78	83.57	83.72	83.31	83.43	نصف 2	
109.05	109.05	108.22	107.45	104.11	104.95	نصف 1	6
85.09	84.47	83.96	84.05	85.06	88.11	نصف 2	
109.55	109.34	108.45	107.64	104.77	105.75	نصف 1	7
85.08	86.13	83.48	83.16	85.02	86.02	نصف 2	
108.85	108.95	109.03	108.44	103.15	105.07	نصف 1	8
83.45	83.72	84.23	83.21	83.72	86.14	نصف 2	
109.36	109.57	108.76	108.14	104.39	104.99	نصف 1	9
83.78	86.25	82.62	82.65	85.56	84.11	نصف 2	
109.33	108.78	105.91	108.83	104.73	103.58	نصف 1	10
85.56	85.98	84.49	83.17	85.18	83.45	نصف 2	
109.05	108.72	109.09	107.84	102.42	104.51	نصف 1	11
86.21	85.49	82.12	83.19	85.33	90.41	نصف 2	
109.05	108.17	106.34	107.39	104.09	102.56	نصف 1	12
85.76	85.61	84.93	80.96	85.73	85.19	نصف 2	
109.68	108.83	107.83	106.76	105.91	105.87	نصف 1	13
84.17	85.44	83.62	83.55	84.77	87.65	نصف 2	
110.01	108.75	109.01	108.05	105.02	105.05	نصف 1	14
83.91	85.08	84.75	83.11	84.64	85.14	نصف 2	
109.32	109.22	108.62	108.78	103.25	105.66	نصف 1	15
84.66	86.08	82.9	82.91	83.85	84.75	نصف 2	
<b>97.13</b>	<b>97.11</b>	<b>95.86</b>	<b>95.48</b>	<b>94.42</b>	<b>95.36</b>	متوسط المحتوى (%)	
<b>12.27</b>	<b>12.05</b>	<b>12.38</b>	<b>12.85</b>	<b>10.04</b>	<b>9.75</b>	الانحراف المعياري	
<b>25.91</b>	<b>25.49</b>	<b>27.4</b>	<b>28.72</b>	<b>24.16</b>	<b>22.64</b>	قيمة AV	

كذلك لم تحقق الأنصاف الثلاثون الناتجة عن عملية الكسر بالسكين في جميع الطبقات المدروسة اختبار تجانس المحتوى حيث أن قيم AV كانت في جميع الطبقات أكبر من 15 وقيم المحتوى للأنصاف ضمن المجال (0.75M-1.25M) أي ضمن المجال (123.1-73.8).

### 2.2.2.6- الخسارة في الكتلة:

يوضح الجدول (6-23) الخسارة في الكتلة الناتجة عن عملية الكسر بواسطة الطرق الثلاثة معبراً عنها كنسبة مئوية.

جدول (6-23) الخسارة في الكتلة (%) لمضغوطات الوارفارين الناتجة عن طرق الكسر المتبعة

الشركة Z		الشركة Y		الشركة X		طريقة الكسر
Z2	Z1	Y2	Y1	X2	X1	
0.29-0.33	0.32-0.41	0.15-0.25	0.19-0.22	0.21-0.26	0.19-0.27	القاطعة
2.09-2.78	1.65-2.67	صعبة الكسر باليد		2.11-2.34	1.77-2.95	اليد
2.96-3.39	2.83-3.42	2.08-2.79	1.98-2.53	2.95-3.11	2.88-3.57	السكين

نلاحظ من الجدول السابق أن الخسارة في الكتلة الناتجة عن عملية الكسر بواسطة قاطعة المضغوطات قليلة (أقل من 3%) خصوصاً في الشركة Y (يتوافق مع المساواة العالية لمضغوطات هذه الشركة). كما كانت الخسارة في الكتلة للأجزاء الناتجة عن عملية الكسر باليد أقل من 3% إلا أنها أكبر من تلك في القاطعة.

تجاوزت الخسارة في الكتلة الناتجة عن استعمال السكين 3% في الشركتين X, Z وهذا يخالف معايير FDA التي تشترط ألا تتجاوز الخسارة في الكتلة للأجزاء الناتجة عن عملية الكسر 3% لكي تكون المضغوطة قابلة للكسر.

### 3.2.2.6- دراسة تأثير طريقة الكسر المتبعة على المحتوى:

تم إجراء اختبائي فيشر وستودنت الاحصائيين للمقارنة بين محتوى الوارفارين في الأجزاء الناتجة عن طرائق الكسر الثلاثة (قاطعة المضغوطات- اليد- السكين) والثلاثة والنتائج موضحة الجدول (6-24).

جدول (6-24): نتائج اختباري فيشر وستيودنت لمقارنة تأثير طريقة الكسر على محتوى الوارفارين في أنصاف المضغوطات

قيم t المحسوبة				قيم F المحسوبة				مقارنة
Z2	Z1	X2	X1	Z2	Z1	X2	X1	
0.53	0.62	0.52	0.81	112.66	126.49	192.9	98.59	قاطعة/يد
0.14	0.14	1.34	1.16	162.82	183.31	253.97	188.57	قاطعة/سكين
0.22	0.29	0.67	0.46	1.44	1.44	1.31	1.91	يد/سكين
t الجدولية 2.00				F الجدولية 1.84				

نلاحظ من الجدول السابق وجود تباينات ذات أهمية احصائية بين الطبقات المدروسة لدى مقارنة القاطعة مع اليد ومع السكين (كون القيم المحسوبة أكبر من القيمة الجدولية)، بينما لا توجد فروقات هامة احصائياً بين اليد والسكين ماعدا فروق بسيطة في الطبخة X1. نلاحظ من الجدول السابق أن القيم المحسوبة أصغر من القيم الجدولية وبالتالي لا توجد فروق ذات أهمية احصائية بين متوسطات المحتوى لأنصاف الناتجة عن طرق الكسر الثلاثة فيما بينها.

### - الاستنتاجات:

تم في هذا البحث دراسة تجانس الوزن والمحتوى لأنصاف مضغوطات الفورسيميد (40ملغ) والوارفارين ذو الهامش العلاجي الضيق (5ملغ). كانت مضغوطات جميع الشركات المدروسة دائرية الشكل واحتوت على سطحها على خط كسر. تمت عملية الكسر بواسطة قاطعة المضغوطات، اليد والسكين. يوضح الجدول (6-25) ملخص النتائج التي تم التوصل إليها.

جدول (6-25): ملخص النتائج التي تم الحصول عليها

الوارفارين						الفورسيميد						الدواء المدروس	
Z2	Z1	Y2	Y1	X2	X1	C2	C1	B2	B1	A2	A1	الطبيخات	
8.16	8.11	5.97	5.95	8.35	8.33	7.7	7.65	8.59	8.61	7.15	7.11	قطر ملم	المضغوطة الكاملة
169.84	169.1	101.72	101.41	199.56	199.33	199.4	199.3	169.9	169.2	199.7	199.8	وزن سطحي ملغ	
4.22	4.08	10.23	10.80	5.11	5.50	5.91	6.35	4.63	7.15	11.43	10.43	القساوة	

الأنصاف المضغوطة													النتائج	الأنصاف المضغوطة	
النتائج															
+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	الوزن	مجال الخسارة في الكتلة %	+	الأنصاف المضغوطة
0.29	0.32	0.15	0.19	0.21	0.19	.0.63	0.43	0.42	0.55	0.23	.0.11	مجال الخسارة في الكتلة %			
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	المحتوى RSD			
0.33	0.41	0.25	0.22	0.26	0.27	0.81	0.72	0.61	0.73	0.42	0.41	المحتوى RSD	صعبة الكسر باليد	-	الأنصاف المضغوطة
+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	الوزن			
1.0	0.9	7.0	7.1	0.6	0.7	3.0	2.6	7.3	6.3	2.9	2.8	مجال الخسارة في الكتلة %			
-	-	صعبة الكسر باليد			-	-	-	-	-	-	-	الوزن	صعبة الكسر باليد	-	الأنصاف المضغوطة
2.09	1.65	صعبة الكسر باليد			2.11	1.77	3.41	2.55	2.92	2.5	مجال الخسارة في الكتلة %				
-	-	صعبة الكسر باليد			-	-	-	-	-	-	-	المحتوى RSD			
2.78	2.67	صعبة الكسر باليد			2.34	2.95	3.9	4.2	3.81	3.31	صعبة الكسر باليد	المحتوى RSD	صعبة الكسر باليد	-	الأنصاف المضغوطة
-	-	صعبة الكسر باليد			-	-	-	-	-	-	-	الوزن			
10.7	10.6	صعبة الكسر باليد			9.1	7.3	14.8	13.5	13.3	13.4	صعبة الكسر باليد	مجال الخسارة في الكتلة %			
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	الوزن	صعبة الكسر باليد	-	الأنصاف المضغوطة
2.96	2.83	2.08	1.98	2.95	2.88	4.22	3.81	4.18	3.46	2.17	1.69	مجال الخسارة في الكتلة %			
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	المحتوى RSD			
3.39	3.42	2.79	2.53	-3.11	3.57	4.81	4.92	5.29	4.77	2.95	2.97	صعبة الكسر باليد	صعبة الكسر باليد	-	الأنصاف المضغوطة
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	الوزن			
12.6	12.4	12.9	13.5	10.6	10.2	19.2	18.6	17.0	18.2	21.8	20.3	مجال الخسارة في الكتلة %			

+ : تشير الى نجاح الأنصاف بالاختبار

- : تشير الى فشل الأنصاف بالاختبار

## - قاطعة المضغوطات:

حققت أنصاف المضغوطات الناتجة عن عملية الكسر باستخدام قاطعة المضغوطات تجانساً في الوزن والمحتوى وفقاً للمتطلبات الدستورية لدستور الأدوية الأوروبية (الانحراف عن المتوسط أقل من 7.5% ، قيم AV أقل من 15 مع قيم انحراف معياري نسبي RSD للمحتوى قليلة)، ما عدا أنصاف مضغوطات الشركة Y للوارفارين التي فشلت أنصاف المضغوطات فيها في تحقيق المتطلبات الدستورية لاختباري تجانس الوزن والمحتوى (الانحراف عن المتوسط أكبر من 10% ، قيم AV أكبر من 15) نتيجة صغر حجم مضغوطات هذه الشركة.

كانت الخسارة في الكتلة قليلة (أقل من 3%) في جميع الطبقات المدروسة للفورسيميد والوارفارين وهذا يتوافق مع معايير FDA التي تشترط ألا تتجاوز الخسارة في الكتلة للأجزاء الناتجة عن عملية الكسر 3% لكي تكون المضغوطة قابلة للكسر.

## - اليد:

كانت مضغوطات الشركتين A و Y صعبة الكسر باليد (قام بالكسر شخص شاب) نتيجة لقساوتها العالية مقارنة ببقية الشركات وصغر الحجم لمضغوطات الشركة Y، وفشلت الأنصاف الناتجة عن عملية الكسر باليد لبقية الشركات في تحقيق المتطلبات الدستورية لاختباري تجانس الوزن والمحتوى (الانحراف عن المتوسط أكبر من 7.5%، قيم AV أكبر من 15)، مع قيم انحراف معياري نسبي (RSD) للمحتوى كبيرة (في الفورسيميد أكبر من الوارفارين).

تم أيضاً الاستعانة بشخص مسن لدراسة تأثير عامل الشخص الذي يقوم بعملية الكسر (على مضغوطات الشركة B للفورسيميد)، حيث فشلت الأنصاف أيضاً في اختباري تجانس الوزن والمحتوى وبالتالي لم يكن هنالك تأثير للشخص الذي يقوم بعملية الكسر (شاب أو مسن) على تجانس الوزن والمحتوى.

كانت الخسارة في الكتلة الناتجة عن عملية الكسر باليد أكبر منها في القاطعة وفي الفورسيميد أكثر من الوارفارين، حيث تجاوزت الخسارة في الكتلة 3% للأنصاف في الشركتين B و C للفورسيميد وهذا لا يتوافق مع معايير FDA التي تشترط ألا تتجاوز الخسارة في الكتلة للأجزاء الناتجة عن عملية الكسر 3% لكي تكون المضغوطة قابلة للكسر.

## - السكين:

فشلت الأنصاف الناتجة عن عملية الكسر بالسكين في جميع الطبقات المدروسة في تحقيق المتطلبات الدستورية لاختباري تجانس الوزن والمحتوى (الانحراف عن المتوسط أكبر من 7.5% أو 10%، قيم AV أكبر من 15)، مع قيم انحراف معياري نسبي (RSD) للمحتوى كبيرة (في الفورسيميد أكبر من الوارفارين).

كانت الخسارة في الكتلة الناتجة عن عملية الكسر بالسكين أكبر منها في اليد والقاطعة وفي الفورسيميد أكثر من الوارفارين، حيث تجاوزت الخسارة في الكتلة 3% للأنصاف في الشركات B, C, X, Z وهذا لا يتوافق مع معايير FDA التي تشترط ألا تتجاوز الخسارة في الكتلة للأجزاء الناتجة عن عملية الكسر 3% لكي تكون المضغوطة قابلة للكسر.

## - المقارنة بين طرائق الكسر:

تم اجراء اختباري فيشر وستودنت الاحصائيين للمقارنة بين محتوى الفورسيميد والوارفارين في الأجزاء الناتجة عن طرائق الكسر الثلاثة (قاطعة المضغوطات- اليد-السكين) الثلاثة. كان هنالك تباينات ذات أهمية احصائية بين الطبقات المدروسة لدى مقارنة القاطعة مع اليد ومع السكين، بينما لم توجد فروقات هامة إحصائياً بين اليد والسكين (ما عدا في الطبخة B2 والطبخة X1). كما لم توجد فروق ذات أهمية إحصائية بين متوسطات المحتوى للأنصاف الناتجة عن طرق الكسر الثلاثة فيما بينها.

## -التوصيات

- على الرغم من أن استخدام قاطعة المضغوطات هو الأفضل في الحصول على أجزاء متجانسة في الوزن والمحتوى الا أنه يجب الانتباه الى أن استخدام القاطعة لكسر مضغوطات بعض أنواع الأدوية لا يؤدي دائماً الى أجزاء متجانسة الوزن والمحتوى.
- متابعة الدراسة على أنواع أخرى من الأدوية المحلية الشائع كسرها.
- ضرورة التأكد من أمان وفعالية استخدام الأجزاء الناتجة عن عملية الكسر خصوصاً الأدوية ذات الهامش العلاجي الضيق.
- التأكيد على توصيات FDA بالإشارة الى قابلية المضغوطات للكسر على عبوة المستحضر الصيدلاني.

- ضرورة دراسة نموذج تحرر المادة الدوائية من أنصاف المضغوطات للتأكد من مطابقتها لتحرر المادة الدوائية من أشكال صيدلانية ذات جرعة مطابقة للنصف.

- 1- Marriott, J. L; Nation, R. L. *Splitting tablets* . Australian prescriber. 2002, 25, 133-135.
- 2- Stimpel. M; Kueffer. B; Groth. H; Vetter.W. *Breaking tablets in half*. Lancet. 1984, 1299.
- 3- Navarro. R. *tablet Splitting: Much Ado About Nothing?*. Journal of Managed Care Pharmacy. 2009, 15, 272-274.
- 4- Quinzler. R; Gasse. C; Schneider. A. *The frequency of inappropriate tablet spiltting in primary care*. European Journal of Clinical Pharmacology. 2006, 62, 1065–1073.
- 5- Fawell, N. G; Cookson, T. L; Scranton, S. S. *Relationship between tablet splitting and compliance, drug acquisition cost, and patient acceptance*. Am. J Health. Syst. pharm.1999, 56, 2542-2545.
- 6- Consumer union. *pill splitting* . www.CRBESTBUYDRUGS.org:2006.
- 7- National pharmaceutical services. *Tablet splitting commonly asked questions*. www.pti-npc.com. 2008.
- 8- Rodenhuis. N; *et al. The rationale of scored tablets as dosage form*. European Journal of Pharmaceutical Sciences.2004, 21,305-308.
- 9- *Achieving Individualized Dosing and Dose Flexibility through Tablet Splitting*. Accu-Break Pharmaceuticals, Inc.
- 10- Footitt, A. R. *Dose accuracy in pediatric medicine*, Br. J. Pharm. Pract. 1983, 5, 16-27.
- 11- Duncan, M. C; Castle, S.S; Streetman, D. S. *Effect of tablet splitting on serum Cholesterol concentrations*. Ann. Pharmacother. 2002, 36, 205-209.
- 12- Agency for Healthcare Research and Quality, U.S. Department of Health and Human services. 2008.
- 13- Wallace, H. J; *et al. Effect of Regimen Complexity on Patient satisfaction and Compliance with Warfarin Therapy*. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2001, 7, 33-37.
- 14- Shah, R; *et al. tablets spitting of a narrow therapeutic index drug: a case with levothyroxine sodium*. APPS. Pharm. Scitech. 2010, 1359-1367.
- 15- National Center for Health Statistics. Health, United States, 2007, With Chart book on Trends in the Health of Americans. U.S. Department of Health and Human Services, Hyattsville, MD, .2007.
- 16- Carr-Lopez S. M; *et al. The tablet splitter: barrier to compliance or cost-saving instrument?*. Am. J. Health-Syst. Pharm.1995, 52, 2707-2708.
- 17- Duman. E; *et al. Effect of scoring design on the uniformity of extended release matrix tablet halves*. Pharm. Ind.2000, 62, 547-550.

- 18- Stafford, R. S; Radley, D. C. *The potential of pill splitting to achieve cost savings*. Am. J. Manag. Care. 2002, 8, 706-718.
- 19- Meadows, M. *Saving money on prescription drugs*. FDA Consumer, September-October 2005. Vol. 39 No. 5.
- 20- Cohen CI, Cohen SI. *Potential cost saving from splitting of newer psychotropic medication*. Psychiatry serv. 2005, 51, 597-29.
- 21- cohen CI, cohen SI. *Potential saving from splitting newer antidepressant medications*. CNS drugs . 2002, 16, 359-60.
- 22- Gee, M; Hasson, N. K; *et al. Effect of tablet splitting program in in patients HMG-COA reductase inhibitors, analysis of clinical effects, patient satisfaction, compliance, and cost avoidance*. J .Manag .Care. Pharm. 2002, 8, 438-58.
- 23– Mosena, M. *The appropriateness and risks of tablet splitting*. SA Pharmaceutical Journal. August 2009.
- 24- Noviasky; *et al. Which medications can be split without compromising efficacy and safety? Clinical Inquiries*. 2006, 55, 707-708.
- 25- *Cutting of film and sugar coated tablets*. Pharmaceutical Society of South Africa . Feb 2009.
- 26.- Sales, M. M; Cunningham, F.E. *Tablet Splitting*. NCPS TIPS. 2006
- 27- Clark, T. R. *Tablet Splitting for Cost Containment*. American Society of Consultant Pharmacists. 2002.-
- 28- Elliott, I; *et al. The practice and clinical implications of tablet splitting in international health*. Tropical Medicine and International Health. 2014, 19, 754-760.
- 29- Kristensen, H. G; *et al. Mass uniformity of tablets broken by hand*. Pharm europa.1995, 7, 298-302.
- 30- Stimpel .M; Vetter. H; *et al. The scored tablet – a source of error in drug dosing*. J. Hypertens. 1985, 3, 97–99.
- 31- Taillens, C; Keuser, I; *Determination objective de la se´cabilite´ des comprime´s*. Pharm. Acta Helv. 1987,. 62, 42–47.
- 32-. Horn, L. W; *et al. Evaluation of the reproducibility of tablet splitting to provide accurate doses for the pediatric population*. J. Ped. Pharm. Pract. 1999, 4, 38–42.
- 33-. McDevitt, J.T; Gurst, A.H; Chen. Y. *Accuracy of tablet splitting*. Pharmacotherapy. 1998, 18, 193–197.
- 34- Gupta, P; Gupta, K. *Broken tablets: does the sum of the parts equal the whole?*. Am. J. Hosp. Pharm. 1988, 45, 1498.
- 35- Physicians' Desk Reference. 62nd ed. Montvale, NJ: Thomson. PDR; 2008
- 36- Wilson, M; *et al. Tablet breaking ability of older diabetic persons*. J. Am. Geriatr. Soc. 1996, 44, 106.

- 37- Koos, C; *et al. prediction of the Ease of Subdivision of Scored Tablets from Their Physical Parameters*. AAPS. Pharm. SciTech. 2010, 1, 126-131.
- 38- BART DE SPIEGELEER; *et al. Mass Uniformity: Influence of Operational Compression Conditions on Breakability of Scored Tablets as Part of Manufacturing Robustness Evaluation*. Journal of Food and Drug Analysis. 2005, 13, 22-29.
- 39- Teng, J; *et al. Lack of medication dose uniformity in commonly split tablets*. J Am. Pharm . Assoc. 2002, 42, 195–199.
- 40- Muller, B.W; *et al. Dosiergenauigkeit bei Tabletten mit Bruchrille?*. Dtsch. Apoth. Ztg. 1993, 133, 15–17.
- 41- Kammerer, W. *On the dosage exactness of divisible ACE inhibitor preparations*. Pharm. Ztg. 1994, 139, 9–13.
- 42- Biron, C; *et al. Oral anticoagulant drugs: do not cut tablets in quarters*, Thromb. Haemost. 1999,82, 1201.
- 43- E. van Santen; *et al. Breaking of scored tablets: a review*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.2002, 53, 139–145.
- 44- Verrue, C; *et al. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice*. Journal of Advanced Nursing. 2011, 67, 26–32.
- 45-. Matuschka, P. R; Graves, J. B. *Mean dose after splitting Sertraline tablets*. J. Clin Psychiatry. 2001, 62, 826.
- 46- Janknegt, R.; *et al. Are all broken tablets equal or are some broken tablets more equal than others?*, Pharm. Weekbl. 1986, 121, 478–480.
- 47- Tablet Scoring Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services Food and drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER).March 2013.
- 48- Tablets. Monograph 0478. Ph. Eur Suppl. 4.1. Council of Europe, Strasbourg, France. 2002.
- 49- Barends, D.M; *et al. Results of a market surveillance study in The Netherlands on break-mark tablets*. Pharmeur. Sci .Notes. 2006, 1, 2-7.
- 50- Polli, J.E; *et al. Weight uniformity of split tablets required by a Veterans Affairs policy*. J. Manag. Care. Pharm. 2003, 9, 401-407.
- 51-.US Pharmacopeial Convention, Inc. USP 31–NF 26, Uniformity of Dosage Units. Rockville, MD: USP. 2008, 362–369.
- 52- Barends DM. *The breaking of scored tablets prior to the Ph Eur test*. Pharmeur Sci Notes .2002, 14, 302–304.
- 53- Tablets. Monograph 0478. Ph. Eur. 4.0; 2004. Pharmeuropa. 2003;15(2):322–324.
- 54- Tablets. Monograph 0478. Ph. Eur. 4.0. Pharmeur Sci Notes. 2004;16(2):250–252.

- 55- Tablets. Monograph 0478. Ph. Eur. 4.0. Pharmeur Sci Notes. 2005;17(4): 512–514.
- 56- Tablets. Monograph 0478. Ph. Eur. 5.0. 2005, 626–228. Council of Europe; strasbourg, France, 2005.
- 57-Tablets. Monograph 0478. Ph. Eur. Suppl. 5.5;2006:4166–4168. Council of Europe; Strasbourg, France, 2006.
- 58- Tablets. Monograph 0478. Ph. Eur. Suppl. 6.4;2008: [http://:online6.edqm.eu/ep604](http://online6.edqm.eu/ep604). Accessed January 14, 2008.
- 59-Geoff Green et al. "*Pharmacopeial Standards for the Subdivision Characteristics of Scored Tablets*". Pharmacopeial Forum. 2009, 35(6).

60-المارديني م. عامر، كتاب المراقبة الدوائية، منشورات جامعة دمشق، 2007–2008.

- 61- PONTO, L. L; *et al. Furosemide (Frusemide) A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Review (Part I)*. Clinical Pharmacokinetics. 1990, 18, 381-408.
- 62- British Pharmacopoeia. 2009.
- 63-"Furosemide". The American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved 3 April 2011.
- 64-Furosemide tablets USP and oral solution USP. Roxane laboratories, Inc Columbus. 2012.
- 65- U.S. pharmacopeia, USP30-NF25, 2007.
- 66- Holbrook, A.M; Pereira, J.A; *et al. "Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions"*. Arch. Intern. Med. 2005, 165, 1095–106
- 67- COUMADIN, Warfarin Sodium Tablets, Bristol-Myers Squibb Std, (crystalline. TM of Bristol-Myers Squibb Pharma Company used under licence by Bristol-Myers Squibb Canada. 2015.
- 68- ZAID, A. N; *et al. weight and content uniformity of lorazepam half-tablets: A study of correlation of a low drug content product*. Saudi Pharmaceutical Journal. 2013, 1, 71-75
- 69- Cook, T. J; *et al. Variability in tablet fragment weights when splitting unscored cyclobenzaprine 10 mg tablets*. J. Am. Pharm. Assoc. 2004, 5, 583-586.
- 70-.Rosenburg, J; Nathan, J.P; Plakogiannis, F. Weight variability of pharmacist-dispensed split tablets. J Am Pharm Assoc. 2002, 42, 200–205.
- 71- Peek, B.T; *et al. Accuracy of tablet splitting by elderly patients*. JAMA. 2002, 288, 451–452.

72- Shaynan, W; Andrew. S; *et al.* *analysis of drug content and weight uniformity for half tablets of 6 commonly split medication.* J. Manag. Care. pharm. 2009, 3, 253-261.

73- Habib, W. A; *et al.* *Accuracy of tablet splitting: Comparison study between hand splitting and tablet cutter.* Saudi Pharmaceutical Journal. 2014, 22, 454–459.

الملاحق

# Guidance for Industry<sup>1</sup>

## Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation

This guidance represents the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for implementing this guidance. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.

### I. INTRODUCTION

This guidance provides recommendations to sponsors of new drug applications (NDAs) and abbreviated new drug applications (ANDAs) regarding what criteria should be met when evaluating and labeling tablets that have been scored. (A scoring feature facilitates the practice of tablet splitting.<sup>2</sup>) Specifically, this guidance recommends:

- Guidelines to follow, data to provide, and criteria to meet and detail in an application to support approval of a scored tablet.
- Nomenclature and labeling for approved scored tablets.

This guidance does not address specific finished-product release testing, where additional requirements may apply to scored tablets. This guidance does not describe the medical practice conditions under which tablet splitting is considered or recommended.

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

### II. BACKGROUND

The Agency has previously considered tablet scoring as an issue when determining whether a generic drug product is the same as the reference listed drug (RLD).<sup>3</sup> One characteristic of a

---

<sup>1</sup> This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Science in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) at the Food and Drug Administration.

<sup>2</sup> A score is a debossed line that runs across the planar surface of the tablet, while tablet splitting is the practice of breaking or cutting a higher-strength tablet into smaller portions.

<sup>3</sup> See the Manual of Policies and Procedures on *Scoring Configuration of Generic Drug Products* (5223.2), November 1, 1995.

---

## *Contains Nonbinding Recommendations*

tablet dosage form is that it may be manufactured with a score or scores. This characteristic is useful because the score can be used to facilitate the splitting of the tablet into fractions when less than a full tablet is desired for a dose. Although there are no standards or regulatory requirements that specifically address scoring of tablets, the Agency recognizes the need for consistent scoring between a generic product and its RLD.

Consistent scoring ensures that the patient is able to adjust the dose, by splitting the tablet, in the same manner as the RLD. This enables the patient to switch between products made by different manufacturers without encountering problems related to the dose. In addition, consistent scoring ensures that neither the generic product nor the RLD has an advantage in the marketplace because one is scored and one is not.

CDER's Drug Safety Oversight Board considered the practice of tablet splitting at its October 2009 and November 2010 meetings.<sup>4</sup> During those meetings, they discussed how insurance companies and doctors are increasingly recommending that patients split tablets, either to adjust the patients' dose or as a cost-saving measure. Because of this, the Agency conducted internal research on tablet splitting and concluded that in some cases, there are possible safety issues, especially when tablets are not scored or evaluated for splitting. The Agency's concerns with splitting a tablet included variations in the tablet content, weight, disintegration, or dissolution, which can affect how much drug is present in a split tablet and available for absorption. In addition, there may be stability issues with splitting tablets.<sup>5,6</sup>

Tablet splitting also is addressed in pharmacopeial standards. The European Pharmacopeia (EP) currently applies accuracy of subdivision standards for scored tablets—and has at various times also included standards for content uniformity, weight variation, and loss of mass—while the United States Pharmacopeia (USP) published a Stimuli article in 2009 proposing criteria for loss of mass and accuracy of subdivision for split tablets.<sup>7</sup>

### **III. DISCUSSION**

As an outgrowth of these discussions, we are providing recommendations for application content regarding the scientific basis for functional scoring on solid oral dosage form products to ensure the quality of both NDA and ANDA scored tablet products. To accomplish this, we have developed consistent and meaningful criteria by which scored tablets can be evaluated and labeled by (1) providing a harmonized approach to chemistry, manufacturing, and controls (CMC) reviews of scored tablets; (2) ensuring consistency in nomenclature (e.g., score versus bisect) and labeling; and (3) providing information through product labeling or other means to healthcare providers.

---

<sup>4</sup> Public summaries of the Drug Safety Oversight Board meetings are available at [www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm082136.htm](http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm082136.htm).

<sup>5</sup> Na Zhao et al., 30 November 2010, 401(1-2), "Tablet Splitting: Product quality assessment of metoprolol succinate extended release tablets," *International Journal of Pharmaceutics*.

<sup>6</sup> Rakhi Shah et. al., 26 August 2010, "Tablet Splitting of a Narrow Therapeutic Index Drug: A Case with Levothyroxine Sodium," *AAPS PharmSciTech*.

<sup>7</sup> Geoff Green et al., November-December 2009, 35(6), "Pharmacopeial Standards for the Subdivision Characteristics of Scored Tablets," *Pharmacopeial Forum*.

---

## *Contains Nonbinding Recommendations*

### **A. Guidelines and Criteria**

Below are guidelines and criteria by which a scored tablet's characteristics will be evaluated as part of the review process:

1. The dosage amount meant to be achieved after splitting the tablet should not be below the minimum therapeutic dose indicated on the approved labeling.
2. The split tablet should be safe to handle and not pose risk of unintended drug exposure.
3. Modified release products for which the control of drug release can be compromised by tablet splitting should not have a scoring feature.
4. The split tablet, when stored in pharmacy dispensing containers (no seal/no desiccant), should demonstrate adequate stability for a period of 90 days at 25° C, plus or minus 2° C/60 percent Relative Humidity (RH), plus or minus 5 percent RH.
5. The split tablet portions should meet the same finished-product testing requirements as for a whole-tablet product with equivalent strength. A risk assessment should be provided to justify the tests and criteria for product with the proposed functional scoring. The resulting data should be provided to the Agency for evaluation. The assessment should be undertaken on both tablets that are split nonmechanically (by hand) and tablets that are split mechanically (with a tablet splitter). Any recommended dissolution test data must be generated on a minimum of 12 individual split tablet portions.

Below are the typical criteria, by dosage form, that should be assessed during Pharmaceutical Development (3.2.P.2.) of NDAs and ANDAs and during primary/exhibit stability batches and scale-up. As indicated above, a risk assessment should be performed to justify criteria for each product.

New products that do not meet the criteria should not have a scoring feature or any reference to scoring (including language such as bisected, etc.) in the labeling.

#### *a. Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*

- USP General Chapter <905> Uniformity of Dosage Units - Testing for Weight Variation is permitted for split tablet portions intended to contain 25 mg or more of a drug substance that comprises 25 percent or more (by weight) of the split tablet portion. Otherwise, the test for Content Uniformity should be used.<sup>8</sup>

---

<sup>8</sup> For the purpose of this guidance, each split portion of a whole tablet is considered a unit of dose and should meet the uniformity of dosage unit requirement.

---

### *Contains Nonbinding Recommendations*

- Tablet splitability at both ends of the proposed hardness range should be demonstrated by:
    1. Testing 15 tablets to ensure a loss of mass of less than 3.0 percent between the individual segments (30 for bisected tablets, 45 for trisected tablets, etc.) when compared to the whole tablet. The resulting data for each tablet should be provided to the Agency for evaluation.
    2. Confirming that the split tablet portions meet the USP Friability requirement.<sup>9</sup>
  - Dissolution data on split tablet portions should meet finished-product release requirements.
- b. Modified Release Solid Oral Dosage Forms (Using Matrix Technology)*
- All above criteria under section III.A.5.a should be met.
  - Dissolution should be demonstrated at both ends of the hardness range.
  - Dissolution on whole versus split tablet portions should meet the similarity factor (f<sub>2</sub>) criteria.<sup>10</sup>
- c. Modified Release Solid Oral Dosage Forms (Using Compressed Film Coated Components)*
- All above criteria under sections III.A.5.a and III.A.5.b should be met.
  - Dissolution profile on pre-compressed beads versus post-compressed whole and split tablet portions should meet similarity factor (f<sub>2</sub>) criteria to ascertain the integrity of beads during compression.

---

<sup>9</sup> See USP General Chapter <1216> Tablet Friability.

<sup>10</sup> See the guidance for industry on *Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*, August 1997. We update guidances periodically. To make sure you have the most recent version of a guidance, check the FDA Drugs guidance page at [www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm](http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm).

---

## *Contains Nonbinding Recommendations*

6. Scoring configuration of generic drug products should be the same as the RLD.<sup>11</sup>
  - Where the scoring configuration is protected by patent, contact the Office of Generic Drugs for guidance.
  - For scoring configurations proposed for abbreviated applications that were accepted through the suitability petition process, contact the Office of Generic Drugs for guidance.
7. An evaluation of the tablet splitability should be provided during the postapproval period for any product changes at Level 2 and Level 3 as defined in the Agency's Scale-up and Post-Approval Changes (SUPAC) guidances.<sup>12</sup>

### **B. Nomenclature and Product Labeling**

New products that meet the above-referenced criteria can be labeled as having *functional scoring*. Such labeling should appear in all of the following sections of the prescribing information<sup>13</sup>:

- “Dosage Forms and Strength” section of the Highlights.
- “Dosage Forms and Strength” section of the Full Prescribing Information.
- “How Supplied” section of the Full Prescribing Information.

For currently marketed products, manufacturers have the option to perform such an assessment and provide data for evaluation to the drug product application. Product labeling should be updated to state that it has functional scoring. In this way, the use of the term *functional scoring* in the labeling can communicate to healthcare providers that the product has been evaluated against the established criteria.

---

<sup>11</sup> See the Manual of Policies and Procedures on *Scoring Configuration of Generic Drug Products* (5223.2), November 1, 1995, for information on what should happen if a change is made to the RLD.

<sup>12</sup> Go to [www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064979.htm](http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064979.htm) for a listing of all SUPAC guidances.

<sup>13</sup> See 21 CFR 201.57(a)(8) and 201.57(c)(4)(ii).

---

**RESEARCH ARTICLE**

## Weight and Content Uniformity of Warfarin Sodium Half Tablets

Mostafa Isbera<sup>1\*</sup>, Ayat Abbood<sup>2</sup>, Wehad Ibrahim<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutics Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Latakia, Syria

<sup>2</sup>Department of Quality Control, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Latakia, Syria

\*Corresponding Author E-mail: mansouroussama@yahoo.fr

**ABSTRACT:**

This study aims at investigating drug content and weight of the split half tablet using tablet splitter, hand, and knife for warfarin. Warfarin sodium tablets 5 mg (brand A, brand B, brand C, brand D) were studied, and Weight variation and drug content were analyzed for warfarin sodium in 0.1N NaOH using spectrophotometer. The percentages of each whole tablet's or half-tablet's drug content and weight difference from sample mean values were compared with USP specification ranges. All whole tablets and half tablets when tablet splitter was used meet the USP specification for weight and drug content, while half tablets when hand and knife were used fail to meet the USP specification for weight and drug content. The % RSDs for drug content and weight meet the USP specification for whole warfarin sodium tablets and the half tablets which were split by tablet splitter, while halves which were split by hand and knife don't.

**KEYWORDS:** Warfarin sodium, tablets, weight variation, drug content, half tablets, tablet splitter.

**INTRODUCTION:**

Tablet splitting has become increasingly common, especially within the geriatric and psychiatric communities, as a means of reducing medication dose. Physicians frequently write prescriptions for half-tablet in order to achieve doses less than the smallest available manufactured strength. It is also recommended as a method of reducing prescription drug costs. The cost of some medication regimens can be decreased by as much as 50% [1]. There are many different ways to split tablets in half. One way is to purchase a tablet splitter from your local pharmacy. These tablet splitters are safe and easy to use. Other alternatives used are splitting by hands (for scored tablets) or with scissors (for unscored tablets), or with a kitchen knife [2]. Although cost savings maybe accomplished, problems may arise with tablet splitting such as poor cognitive function or memory, the inability of patients to effectively split tablets, and the fear of inaccurate dose. This may be clinically significant especially for drugs with a narrow therapeutic range, such as war far in sodium.

In 2002, the European Pharmacopoeia introduced a new test on the accuracy of subdivision of scored tablets [3]. Consequently, this test has become a mandatory test in many European countries in order to achieve uniform halves after tablet splitting and manufacturers following the Ph. Eur. standards that consider badly performing tablets as defective products [4,5]. The United States Pharmacopeia (USP) and the British Pharmacopoeia (BP) contain a quality control test regarding the weight uniformity of dosage units. However, they do not have tests regarding the weight uniformity of the resultant split halves or the performance of score lines of tablets. Several authors have advised to add Pharmacopoeial standards for the subdivision characteristics of scored tablets [6,7,8].

The aim of the current study is to investigate the drug content and weight of the split half tablet by tablet splitter, hand, and knife kitchen for war far in sodium tablets using the drug assay analysis. War far in sodium is a synthetic coumarin drug which depresses synthesis of prothrombin in the liver and interferes with the production of factors VII, IX, X, thereby minimizing intravascular clotting [9].

**MATERIALS AND METHODS:**

Warfarin sodium (5mg) tablets were studied (Table 1). This drug was chosen because it is widely used in Syria. Sodium hydroxide (Merck, Germany), Freshly distilled water, analytical balance that is accurate to 0.1 mg Mettler ToledoAj150 (Mettler Toledo, Inc., Columbus, Ohio). hardness test device (Erweka TBH 200, Germany), friability test device (Logan instruments corp, Germany), spectrophotometer (uvs-2800, labomed, Inc.).

**Table 1. Description of warfarin sodium tablets studied**

Brand	Tablet description	Scored
A	White, non-coated, circular tablet	yes
B	White, non-coated, circular tablet	yes
C	pink, non-coated, circular tablet, very small	yes
D	pink, non-coated, circular tablet, very small	yes

**Weight Variation:**

A total of 40 whole tablets were randomly selected from each brand for war far in sodium. Ten of the 40 randomly selected tablets of war far in sodium were split in halves using tablet splitter a and 10 tablets were split by hand and 10 tablets were split by knife kitchen. Twenty whole tablets from each brand and 60 half tablets from each brand were weighted using a Mettler ToledoAj150 (Mettler Toledo, Inc., Columbus, Ohio) analytical balance. The individual weight was compared with an average weight. Not more than two of the individual weights deviated from the official standard (limit  $\pm 7.5\%$ ). Assay parameters for each drug were taken directly from USP monographs.

**Calibration Curve of War far in Sodium in 0.1 N NaOH at 308 nm:**

A standard curve was created for war far in sodium, using pure drug powder diluted to 5 known concentrations (range between 0.2 and 0.7 mg/100ml). These standard curves were established to verify accurate analysis of the drug.

**Uniformity of Content:**

First the 10 whole tablets and 30 half tablets selected from 60 halves were dissolved separately using a combination of manual agitation and sonication techniques in 50 ml of 0.1N NaOH. Then the samples were mixed well before filtration through a membrane filter. The samples of each solution were assayed for drug concentration via UV system using a Spectro UV-

VIS Dual beam (UVS-2800, labomed, Inc.). The drug content was quantified by calculating the concentrations from the absorbance readings obtained through UV analysis of whole and half-tablet samples .To assess the amount and acceptability of variations in drug content and weight, several measures were calculated. The measured drug content expressed as a percent of label claim was calculated for both whole and half-tablets. Individual values for whole tablets should be in the range of 95-105% warfarin sodium (proxy USP specification for drug content). Relative standard deviation expressed as a percentage RSD, was calculated for whole tablets (drug content and weight) and for half-tablets (drug content and weight). The %RSD is widely used to assess the repeatability and precision of the assays used to analyze drug content. Individual medication lots for whole tablets are targeted to have a % RSD less than 6% (proxy USP specification for % RSD).

**RESULTS AND DISCUSSION:**

**Calibration curve of warfarin sodium in 0.1 N NaOH at 308 nm:**

A linear relationship between the absorbance and the concentration of warfarin sodium in 0.1N NAOH at 308 nm in the concentration range of 0.2-0.7 mg/100ml was observed. The regression equation is  $Y= 1.1576X+0.0279$  and the correlation coefficients (r) of the linear regression of the calibration curves is 0.9988.

**Weight Variation:**

For all whole tablets studied, measured tablet weight expressed as a percent of target weight (see Table 2) was found to fall within the proxy USP specification percentage range. The weight variation increased significantly after splitting compared to the intact tablets (see Tables 3-5). Measured weight expressed as a percent of target weight for half-tablets fell within the proxy USP specification for weight for half-tablets when tablet splitter was used. Measured weight expressed as a percent of target weight for half-tablets fell outside the proxy USP specification for weight for at least (14 half for brand A, 20 half for brand B, 13 half for brand C, 7 half for brand D) half-tablets when hand was used, while the number increased when tablet was split by knife to 20 half tablets for each brand.

**Table 2. Weight variation test for whole tablets.**

Brand	Measured weight mean (mg) N=20	Difference from the mean rang(mg)	RSD(%)	Outside of proxy USP specification
A	199.3	-0.98 – 1.18	0.41	0
B	199.5	-1.32 – 0.88	0.36	0
C	169.7	-0.92 – 1.18	0.42	0
D	169.8	-0.55 – 0.35	0.23	0

**Table 3. Weight variation test for half tablet split by tablet splitter.**

Brand	Measured weight mean (mg) N=20	Difference from the mean rang(mg)	RSD(%)	Outside of proxy USP specification
A	99.37	-3.28 – 3.43	2.51	0
B	99.57	-2.98 – 2.33	1.17	0
C	84.57	-3.74 – 2.83	2.60	0
D	84.68	-3.18 – 3.22	2.80	0

**Table 4. Weight variation test for half tablet split by hand.**

Brand	Measured weight mean (mg) N=20	Difference from the mean rang(mg)	RSD(%)	Outside of proxy USP specification
A	99.09	-11.2 – 11.2	8.88	14
B	98.74	-12.7 – 12.6	12.82	20
C	83.97	-8.61 – 9.76	6.91	13
D	83.03	-11.9 – 10.2	7.51	7

**Table 5. Weight variation test for half tablet split by knife.**

Brand	Measured weight mean (mg) N=20	Difference from the mean rang(mg)	RSD(%)	Outside of proxy USP specification
A	98.04	-13.7 – 14.2	14.1	20
B	98.12	-13.8 – 14.1	14.5	20
C	83.03	-17.6 – 18.5	16.2	20
D	83.65	-20.2 – 21.1	17.1	20

**Drug Content:**

For all the whole tablets studied, measured drug content expressed as a percent of target drug content was found to fall within the proxy USP specification percent range (table 6). All whole tablets also met the proxy USP specification for RSD%. The measured drug content expressed as a percent of target drug content for half tablets fell within the proxy USP specification percent range when tablet splitter was used and all half tablets also met the proxy USP specification for RSD%(table 8).

The measured drug content expressed as a percent of target drug content for half tablets fell outside the proxy USP specification for drug content when hand was used. A total of 30 half of 40 half tablets (75%) fell outside of the proxy USP specification for drug content ; brand A (5 of 10 half tablets,50%) brand B (7 of 10 half tablets, 70%), brand C and D (9 of 10 half tablets in each brand, 90%) (table 8) .

The measured drug content expressed as a percent of target drug content for half tablets fell outside the proxy USP specification for drug content when knife was used. A total of 36 half of 40 half tablets (90%) fell outside of the proxy USP specification for drug content ;brand A (7 of 10 half tablets, 70%) brand B (9 of 10 half tablets, 90%), brand C and D (10 of 10 half tablets in each brand,100%) (table 9) .

All half tablets when hand and knife kitchen were used also fell outside the proxy USP specification for RSD%. Several reason could explain the observed variations in war far in half-tablet drug content. In accuracy during the tablet splitting when hand and knife were used in contrast with tablet splitter may have produced variability between tablet halves due to unequal half-tablet. The results may also have been affected by weight loss due to the powdering and fragmenting that occurred during tablet splitting using hand and knife.

**Table 6. Drug content test for whole tablets**

Brand	Measured drug content mean (mg) N=10	Percent of content range (%) N=10	RSD(%)	Outside of proxy USP specification
A	4.93	95.96-98.34	0.63	0
B	4.92	97.51-98.57	0.58	0
C	4.94	96.15-97.50	0.42	0
D	4.93	96.15-99.14	0.92	0

**Table 7. Drug content test for half tablet split by tablet splitter**

Brand	Measured drug content mean (mg) N=10	Percent of content range (%) N=10	RSD(%)	Outside of proxy USP specification
A	2.42	95.95-98.34	0.71	0
B	2.41	96.51-98.57	0.63	0
C	2.41	96.15-100.17	0.89	0
D	2.41	96.15-98.76	0.97	0

**Table 8. Drug content test for half tablet split by hand**

Brand	Measured drug content mean (mg) N=10	Percent of content range (%) N=10	RSD(%)	Outside of proxy USP specification
A	2.28	88.80-104.38	6.3	5
B	2.17	85.41-105.79	9.4	7
C	2.41	85.50-107.26	10.3	9
D	2.41	85.66-107.26	10.4	9

**Table 9. Drug content test for half tablet split by knife.**

Brand	Measured drug content mean (mg) N=10	Percent of content range (%) N=10	RSD(%)	Outside of proxy USP specification
A	2.14	83.45-106.06	10.3	7
B	2.11	83.71-108.8	10.8	9
C	2.13	83.72-109.74	12.6	10
D	2.13	83.45-109.60	12.5	10

### CONCLUSION:

Tablet splitting may not have adverse clinical consequence and can reduce costs for both patients and institutions [2], but using a whole tablet is the safest way to ensure accurate dosing. However, not all formulations are suitable for splitting, and even when they are, it may lead to dose deviations. This could have serious clinical consequences for medications with a narrow therapeutic-toxic range such as war far in sodium. the results obtained in this study have shown that half-tablets for war far in sodium could pass both the weight uniformity and content uniformity while half- tablets fell outside the USP specification proxy for weight and drug content when hand or knife was used, so the use of tablet splitter when splitting cannot be avoided and it is superior to hand or knife splitting. Manufacturers should also investigate the physical factors such as tablet, size, shape, friability and hardness that may play an important role in achieving both weight and content uniformity.

### ACKNOWLEDGEMENTS:

Author would like to thank Dr. Oussama Mansour , Faculty of Pharmacy- Alandalus University-Syria, for his scientific contribution and guidance not to forget the language assistance provided by Mr. Ayham Aljghami, instructor at The Higher Institute of Languages-Tishreen University-Syria, during the writing process.

### REFERANCES:

1. Medevitt J T, Gurst A H. Accuracy of tablet splitting. *Pharmacotherapy*. 1998; 1: 193-197.
2. Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon J, Petrovic M. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *J Adv Nurs* 2011; 67: 26–32.
3. European Pharmacopoeia Suppl. 4.1. Tablets, Monograph 047-078. Council of Europe, Strasbourg, France; 2002.
4. Van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. *Eur J Pharm Biopharm* 2002; 53:139–143.
5. Rodenhuis N, De Smet PA, Barends DM. Patient experiences with the performance of tablet score lines needed for dosing *Pharm. World Sci*2003; 25: 173–176.

6. Green G, Berg C, Polli J, Barends D. Pharmacopeial standards for the subdivision characteristics of scored tablets. *Pharmacopeial Forum* 2009; 35: 1598–1603.
7. Rosenberg JM, Nathan JP, Plakogiannis F. Weight variability of pharmacist dispensed split tablets. *J Am Pharm Assoc* 2002; 42: 200–205.
8. ZAID A N et al. weight and content uniformity of lorazepam half-tablets: A study of correlation of a low drug content product. *Saudi Pharmaceutical Journal*2013;1: 71-75.
9. Lopez L. Prescribing Individualized dosing of Warfarin? Why so complicated?. *Drugs and Therapy Bulletin* 2010; 24.

## ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the weight and content uniformity of scored commercial (Furosemide 40 mg, Warfarin 5 mg) half-tablets. Two batches were selected for three companies for Furosemide (A, B, C), and (X, Y, Z) for Warfarin.

Firstly the whole tablets were tested for hardness, friability, weight and content uniformity. Tablet splitter, hand, and knife were used to split tablets. Weight variation and drug content of half tablets were evaluated according to the European Pharmacopoeia tests, and loss of mass were calculated.

Tablets from companies (A), and (Y) were the most hardest. The friability of the companies had accepted values (less than 1% according to the Europe Pharmacopoeia). The whole-tablets passed the weight (difference from the mean less than 7.5%) and content (Acceptance Value less than 15) tests.

Using tablet splitter, the tablets halves passed weight and content uniformity tests except halves from company (Y) for Warfarin (difference from the mean more than 10%, Acceptance Value more than 15). Because of small size. Loss of mass was less than 3% in all studied batches.

Using hand, tablets from companies (A) and (Y) were hard to break, and halves for other companies fail to meet the European Pharmacopoeia specifications for weight and drug content. There is no effect of person (young or older) who splitting tablets on the halves company (B) content. Loss of mass was more than 3% in B, C companies.

Also using knife, halves fail to meet the Europe Pharmacopoeia specifications for weight and drug content, and loss of mass more than 3% in B, C, X, Z companies.

Statistically significant variance were found between the tablet splitter and hand, and between the tablet splitter and knife. But there were no statistically significant variance between hand, and knife (except in B2 and X1). There were no statistically significant difference in halves content means between the three methods.

**Key words: Furosemide, Warfarin, Hardness, Friability, Weight Uniformity, Content Uniformity, Hand, Knife, Tablet splitter.**

**Syrian Arabic Republic**

**Ministry of higher Education**

**Tishreen University**

**Faculty of Pharmacy**

**Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology**



## **Analysis of content uniformity for local manufactured part scored tablets**

Thesis is prepared to get Master's Degree in Drug Design and Control

Prepared by

**MOSTAFA AHMAD ISBERA**

Supervised by

**Dr. AYAT ABBOOD**

**Dr. WEHAD IBRAHIM**

Lattakia 2015-2016