الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الصيدلة

قسم الكيمياء الصيدلية و المراقبة الدوائية

دراسة مقارنة لبعض الأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية ذات الجرعات المنخفضة مع المستحضرات الأصلية

Comparative study of some low doses oral hypoglycemic agents with original products

أطروحة قدمت الى جامعة دمشق لنيل درجة الماجستير في المراقبة الدوائية

إعداد

ياسمين علي النقري

إشراف

الأستاذ المساعد الدكتور سامر حيدر

مشاركة

الأستاذ الدكتور محمد عمار الخياط

٢٠١٤ م – ١٤٣٥ هـ

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق

قرار مجلس البحث العلمي والدراسات العليا رقم / ٢٧١٣/ المتخذ
بالجلسة رقم /١٨/ تاريخ ٢٠١٤/٦/٣٠

اطلع مجلس البحث العلمي والدراسات العليا على قرار مجلس كلية الصيدلة رقم/٥١٨ / تاريخ ٢٠١٤/٦/١٨ .

وبعد الرجوع إلى اللائحة التنفيذية لقانون تنظيم الجامعات الصادرة بالمرسوم /٢٥٠/ لعام ٢٠٠٦ .

قرار مجلس جامعة دمشق رقم / ٣٠٧٢/ص تاريخ ٢٠١٠/٣/٢٢ بشأن الموافقة على تسجيل رسالة الطالبة

تستفيد الطالبة من المرسوم رقم /٣٩٣/ تاريخ ٢٠١٢/١٠/٣١ وتمنح سنة إضافية اعتباراً من ٢٠١٣/٣/٢٢ لغاية ٢٠١٤/٣/٢٢ .

تستفيد الطالبة من المرسوم رقم /٣٥٨/ تاريخ ٧/ ١٠/ ٢٠١٣وتمنح سنة إضافية اعتباراً من ٢٠١٤/٣/٢٢ لغاية ٢٠١٥/٣/٢٢.

وبنتيجة المذاكرة قرر مجلس البحث العلمي والدراسات العليا :

الموافقة على تأليف لجنة الحكم على رسالة الماجستير في قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية التي أعدتها الطالبة **ياسمين النقري** بعنوان : ((دراسة مقارنة لبعض الأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية ذات الجرعات المنخفضة مع المستحضرات الأصلية)) بكلية الصيدلة من السادة الأساتذة :

د. محمد عامر المارديني	الأستاذ في قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية	كلية الصيدلة
جامعة دمشق	الاختصاص: مراقبة الأدوية	عضواً
د. أحمد حسن	الأستاذ في قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية	كلية الصيدلة
جامعة دمشق	الاختصاص : الكيمياء الصيدلية	عضواً
د. سامر حيدر	الأستاذ المساعد في قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية	كلية الصيدلة
جامعة دمشق	الاختصاص: الكيمياء الصيدلية	عضواً مشرفاً

وذلك وفق ما هو وارد في قرار مجلس الكلية آنف الذكر،،،

ملاحظة: يرجى إرسال نسخة عن الإعلان الخاص بتحديد موعد المناقشة فور صدوره إلى مكتب نائب رئيس الجامعة لشؤون البحث العلمي والدراسات العليا.

الإهداء

إلى من أفنيا عمريهما في طريقنا

و لولاهما ما كنت هنا

لهما أهدي كل نجاح

والديّ الحبيبين

إلى الأغلى على قلبي

أخوتي

المقداد..شذى..الرباب..الثريا

و إلى

سوريتي الحبيبة

كلمة شكر

الشكر الجزيل و فائق الاحترام و الامتنان العميق للأستاذ الدكتور سامر حيدر لتفضله بالإشراف على هذا البحث وعلى متابعته و توجيهاته المستمرة و على كل المعلومات والتصحيحات القيمة و على الوقت والدعم لإخراج هذا العمل بالصورة المطلوبة.

الشكر الجزيل و فائق الاحترام للأستاذ الدكتور محمد عمار الخياط لتفضله بالمشاركة في الإشراف على هذا البحث وعلى معلوماته و توجيهاته القيمة لإثراء البحث.

الشكر الجزيل للأستاذ الدكتور محمد عامر المارديني و الأستاذ الدكتور أحمد حسن لتفضلهم بالمشاركة في لجنة الحكم وعلى ملاحظاتهم و توجيهاتهم القيمة لإغناء البحث.

الشكر الجزيل لقسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية ممثلاً بالأستاذ الدكتور أحمد حسن.

كل الشكر و الامتنان و التقدير لأسرة كلية الصيدلة بكادريها التعليمي و الإداري ممثلة بالسيد عميد الكلية الأستاذ الدكتور جمعة الزهوري ونائبي العميد للشؤون العلمية والإدارية الأستاذة الدكتورة سحر الفاهوم و الأستاذة الدكتورة جمانة الصالح.

الشكر الجزيل و فائق الامتنان و التقدير لشركة ديامond فارما للصناعات الدوائية ممثلة بالسيد أحمد الأشقر والدكتورة إيمان الأشقر على احتضانهم لي أثناء إنجاز البحث وعلى جميع التسهيلات المقدمة لتنفيذه.

الشكر الجزيل و الامتنان العميق لمدير مخابر رقابة الجودة في شركة ديامond فارما الصديق الغالي السيد هاشم العاني و لجميع أعضاء مخابر رقابة الجودة في شركة ديامond فارما على المساعدة لإنجاز البحث.

الشكر الجزيل لمخابر الرقابة الدوائية في وزارة الصحة ممثلة بالدكتور حبيب عبود و لجميع العاملين فيها على التسهيلات المقدمة لتنفيذ البحث.

الشكر والامتنان العميق للصديقة الغالية والأخت العزيزة وداد يازجي على كل المساندة و الدعم.

و الشكر لكل من مد يد المساعدة لإنجاز هذا البحث.

تصريح

الاسم الكامل: ياسمين علي النقري

مكان و تاريخ الولادة: حمص 1986/6/10

عنوان البحث: دراسة مقارنة لبعض الأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية ذات الجرعات المنخفضة مع المستحضرات الأصلية

لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه بالكامل من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي داخل أو خارج القطر.

لم يتم قبض أي مبلغ مادي أو مكافأة عينية سواء بشكل مباشر أو غير مباشر مقابل القيام بعمل يمس جوهر هذه الأطروحة أو نتائجها.

أتعهد بأنني لم أقل إلا الحقيقة و لم أخف شيئاً تحت طائلة المعاقبة و المحاسبة القانونية و عليه أوقع

التاريخ
2014/9/8

التوقيع
ياسمين علي النقري

بدأ البحث بتاريخ 2010/3/22 و تم الانتهاء منه بتاريخ 2014/6/18

تم إنجاز البحث في:

* مخبر الدراسات العليا - قسم المراقبة الدوائية في كلية الصيدلة - جامعة دمشق

* مخابر رقابة الجودة التابعة لشركة دياموند فارما للصناعات الدوئية

* مخابر الرقابة الدوائية في وزارة الصحة

تاريخ مناقشة الرسالة: 2014/7/17

لجنة الحكم:

- برئاسة: أ.د. أحمد حسن
- الفاحص الأول: أ.د. محمد عامر المارديني
- الفاحص الثاني: أ.م.د. سامر حيدر

قائمة المحتويات

LIST OF CONTENTS

الموضوع	رقم الصفحة
List of contents قائمة المحتويات	١
List of tables قائمة الجداول	٥
List of figures قائمة الأشكال	٩
List of abbreviations قائمة الاختصارات	١١
Introduction المقدمة	١٣
١- الداء السكري	١٤
١-١- الإمراضية	١٤
١-٢- الأعراض و المضاعفات	١٤
١-٣- تصنيف الداء السكري	١٥
١-٤- حالات مقدمات الداء السكري prediabetes (فئات متوسطة بين الحالات السريرية الطبيعية و الداء السكري)	١٧
١-٥- المعايير التشخيصية للداء السكري و حالات مقدمات الداء السكري	١٧
١-٦- معالجة الداء السكري	١٧
٢- لمحة عن المركبات المدروسة: غليميبيريد Glimepiride، غليبيزيد Glipizide، غليبوريد Glyburide و ريباغلينيد Repaglinide	٢٠
٢-١- غليميبيريد Glimepiride، غليبيزيد Glipizide غليبوريد Glyburide	٢٠
٢-١-١- البنية و علاقتها بالتأثير	٢٠
٢-١-٢- آلية التأثير	٢١
٢-١-٣- التأثيرات الجانبية	٢١
٢-١-٤- الاحتياطات	٢١
٢-١-٥- التداخلات الدوائية	٢٢
٢-١-٦- الحرائك الدوائية	٢٢
٢-١-٧- الجرعة و طريقة الإعطاء	٢٣
٢-١-٨- الخصائص الفيزيائية و الكيميائية	٢٣
٢-٢- ريباغلينيد Repaglinide	٢٤
٢-٢-١- البنية و علاقتها بالتأثير	٢٤
٢-٢-٢- آلية التأثير	٢٤
٢-٢-٣- التأثيرات الجانبية	٢٤
٢-٢-٤- الاحتياطات	٢٤
٢-٢-٥- التداخلات الدوائية	٢٥

٢-٢-٦- الحرائك الدوائية	٢٥
٢-٢-٧- الجرعة و طريقة الإعطاء	٢٤
٢-٢-٨- الخصائص الفيزيائية و الكيميائية	٢٥
٣- الاختبارات المطبقة لمراقبة جودة الأقراص	٢٦
٣-١- الأقراص Tablets	٢٦
٣-٢- مشاكل تصنيع الأقراص منخفضة الجرعة	٢٦
٣-٣- الاختبارات المطبقة على الأقراص لمراقبة جودتها و أدائها	٢٧
٣-٣-١- اختبار تجانس الوزن Uniformity of Weight	٢٧
٣-٣-٢- اختبار التفتت Disintegration	٢٨
٣-٣-٣- اختبار موحودية الوحدات الجرعية Uniformity of Dosage Units	٢٨
٣-٣-٤- اختبار موحودية المحتوى Uniformity of Content	٢٩
٣-٣-٥- اختبار الذوبان Dissolution	٣٠
٤- الأدوية الجنيسة و التكافؤ الحيوي	٣٣
٤-١- الأدوية الجنيسة Generic Products	٣٣
٤-٢- التكافؤ الحيوي Bioequivalence	٣٣
٤-٣- نظام التصنيف الصيدلاني البيولوجي Biopharmaceutics Classification System	٣٤
٤-٤- تصنيف المواد الدوائية بحسب BCS	٣٥
٤-٥- تطبيقات نظام التصنيف الصيدلاني البيولوجي BCS	٣٥
٥- الدراسات السابقة لمقايسة المركبات المدروسة و لمقارنة المستحضرات	٣٧
٥-١- الدراسات التحليلية السابقة لمقايسة غليمبيريد Glimepiride، غليبيزيد Glipizide، غليبوريد Glyburide و ريباغلينيد Repaglinide	٣٧
٥-١-١- غليمبيريد Glimepiride	٣٧
٥-١-٢- غليبيزيد Glipizide	٣٩
٥-١-٣- غليبوريد Glyburide	٤٠
٥-١-٤- ريباغلينيد Repaglinide	٤٠
٥-١-٥- دراسات تحليلية سابقة لفصل و مقايسة عدد من الأدوية الخافضة لسكر الدم	٤٢
٥-٢- دراسات سابقة لمقارنة مستحضرات جنيسة مع المستحضر الأصلي	٤٣
٦- مصدوقية الطرائق التحليلية و ملاءمة النظام	٤٥
٦-١- مصدوقية الطرائق التحليلية Validation of analytical procedures	٤٥
٦-١-١- المضبوطية Accuracy	٤٥
٦-١-٢- الدقة Precision	٤٥
٦-١-٣- النوعية و الانتقائية Specificity and Selectivity	٤٦
٦-١-٤- حد الكشف Detection Limit	٤٦
٦-١-٥- حد القياس الكمي Quantitation Limit	٤٦
٦-١-٦- الخطية والمجال Linearity and Range	٤٦
٦-١-٧- المتانة Robustness	٤٧

٢-٦- ملاءمة النظام System Suitability	٤٧
هدف البحث Aim of study	٤٨
المواد و الطرائق Materials and Methods	٥١
١- الأجهزة و الأدوات	٥١
٢- المواد و المحلات	٥١
٣- المعياريات و العينات	٥٢
٤- تحضير المحاليل	٥٣
٤-١- تحضير محاليل الطريقة المعتمدة لمقايسة المركبات المدروسة ضمن الأقراص	٥٣
٤-٢- تحضير محاليل التحقق من مصدوقية الطريقة للاستخدام في مقايسة المركبات في الأقراص	٥٣
٤-٣- تحضير محاليل التحقق من مصدوقية الطريقة للاستخدام في مقايسة المركبات المدروسة المتحررة من الأقراص في اختبارات الذوبان	٥٦
٥- اختبارات الذوبان المطبقة على المستحضرات المحلية و المرجعية	٥٨
٥-١- تحضير أوساط الذوبان	٥٨
٥-٢- تطبيق اختبارات الذوبان	٥٩
٥-٣- طريقة مقايسة المركبات المدروسة المتحررة من الأقراص في اختبارات الذوبان	٦١
النتائج Results	٦٣
١- اختيار طريقة تحليل كمي تعتمد على الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجاز HPLC لمقايسة المركبات المدروسة في الأقراص و في اختبارات الذوبان المطبقة على الأقراص	٦٤
١-١- تطبيق بعض الطرائق الدستورية لمقايسة المركبات المدروسة في الأقراص	٦٤
١-٢- اختيار و اعتماد طريقة واحدة لمقايسة المركبات الأربعة المدروسة في الأقراص	٦٦
١-٣- تطبيق الطريقة المعتمدة لمقايسة المركبات المدروسة المتحررة من الأقراص في اختبارات الذوبان	٦٨
٢- التحقق من مصدوقية طريقة المقايسة المطبقة	٧٣
٢-١- التحقق من مصدوقية الطريقة للاستخدام في مقايسة المركبات المدروسة في الأقراص	٧٣
٢-١-١- الخطية و المجال	٧٣
٢-١-٢- المضبوطية	٧٥
٢-١-٣- الدقة (التكرارية و الدقة المتوسطة)	٧٧
٢-١-٤- المتانة	٨٠
٢-١-٥- حد الكشف و حد الكم	٨٠
٢-١-٦- النوعية و الانتقائية	٨٢
٢-٢- التحقق من مصدوقية الطريقة للاستخدام في مقايسة المركبات المدروسة المتحررة من الأقراص في اختبارات الذوبان	٨٣
٢-٢-١- الخطية و المجال	٨٣
٢-٢-٢- المضبوطية	٨٦
٢-٢-٣- الدقة (التكرارية و الدقة المتوسطة)	٨٨
٢-٢-٤- حد الكشف و حد الكم	٨٨
٢-٢-٥- النوعية و الانتقائية	٩٠

٣- تطبيق اختبارات لمراقبة جودة الأقراص على المستحضرات المحلية والمرجعية	٩١
٣-١- اختبار مستحضرات أقراص غليميبيريد Glimepiride	٩١
٣-٢- اختبار مستحضرات أقراص غليبيزيد Glipizide	٩٥
٣-٣- اختبار مستحضرات أقراص غليبوريد Glyburide	٩٩
٣-٤- اختبار مستحضرات أقراص ريباغلينيد Repaglinide	١٠٣
٤- تطبيق اختبارات الذوبان على المستحضرات المدروسة في عدة أوساط ومقارنة مرتسمات الذوبان للمستحضرات المحلية مع المرجعية	١٠٧
٤-١- تطبيق اختبارات الذوبان على المستحضرات المحلية و المرجعية في عدة أوساط	١٠٧
٤-١-١- مستحضرات غليميبيريد Glimepiride	١٠٧
٤-١-٢- مستحضرات غليبيزيد Glipizide	١١٠
٤-١-٣- مستحضرات غليبوريد Glyburide	١١٣
٤-١-٤- مستحضرات ريباغلينيد Repaglinide	١١٦
٤-٣- مقارنة مرتسمات الذوبان للمستحضرات المحلية مع المرجعية للتحقق من التكافؤ الحيوي في الزجاج	١١٩
٤-٣-١- مستحضرات غليميبيريد Glimepiride	١١٩
٤-٣-٢- مستحضرات غليبيزيد Glipizide	١١٩
٤-٣-٣- مستحضرات غليبوريد Glyburide	١١٩
٤-٣-٤- مستحضرات ريباغلينيد Repaglinide	١٢٠
المناقشة Discussion	١٢١
١- مناقشة اختيار طريقة تحليل كمي تعتمد على الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجاز HPLC لمقايسة المركبات المدروسة في الأقراص وفي اختبارات الذوبان المطبقة على الأقراص:	١٢٢
٢- مناقشة التحقق من مصدوقية طريقة المقايسة المطبقة	١٢٣
٣- مناقشة تطبيق اختبارات لمراقبة جودة الأقراص على المستحضرات المحلية و المرجعية	١٢٥
٤- مناقشة تطبيق اختبارات الذوبان على المستحضرات المدروسة في عدة أوساط و مقارنة مرتسمات الذوبان للمستحضرات المحلية مع المرجعية	١٣١
الاستنتاجات Conclusions	١٣٦
المقترحات و التوصيات Suggestions and Recommendations	١٣٧
ملخص البحث (باللغة العربية)	١٣٨
ملخص البحث Abstract (باللغة الإنكليزية)	١٣٩
المراجع References	١٤١
الملحق Appendix	١٥٢

قائمة الجداول
LIST OF TABLES

رقم الجدول	عنوان الجدول	رقم الصفحة
(١)	معايير تشخيص الداء السكري و حالات مقدمات الداء السكري	١٧
(٢)	بعض الحرائك الدوائية لكل من غليميبيريد Glimepiride، غليبيزيد Glipizide و غليبوريد Glyburide	٢٢
(٣)	بعض الخصائص الفيزيائية والكيميائية لكل من غليميبيريد Glimepiride، غليبيزيد Glipizide و غليبوريد Glyburide	٢٣
(٤)	نسبة الانحراف بحسب الوزن الوسطي في اختبار تجانس الوزن	٢٨
(٥)	تصنيف المواد الدوائية بحسب BCS	٣٥
(٦)	شروط بعض الطرائق المنشورة حديثاً لمقايسة غليميبيريد Glimepiride في السوائل الحيوية و الأشكال الصيدلانية و لمقايسة الكميات المذابة من غليمبيريد في اختبارات الذوبان باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجاز HPLC	٣٨
(٧)	شروط بعض الطرائق المنشورة حديثاً لمقايسة غليبيزيد Glipizide في السوائل الحيوية و الأشكال الصيدلانية و لمقايسة الكميات المذابة من غليبيزيد Glipizide في اختبارات الذوبان باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجاز HPLC	٣٩
(٨)	شروط بعض الطرائق المنشورة حديثاً لمقايسة غليبوريد Glyburide في السوائل الحيوية و الأشكال الصيدلانية و لمقايسة الكميات المذابة من غليبوريد Glyburide في اختبارات الذوبان باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجاز HPLC	٤١
(٩)	شروط بعض الطرائق المنشورة حديثاً لمقايسة ريباغلينيد Repaglinide في السوائل الحيوية و الأشكال الصيدلانية باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجاز HPLC	٤٢
(١٠)	خافضات سكر الدم الفموية المتوافرة في مستحضرات محلية مع تراكيزها الجرعية	٥٠
(١١)	المواد والمحلات المستخدمة في تنفيذ التجارب العملية	٥٢
(١٢)	المستحضرات المستخدمة كمستحضرات مرجعية	٥٢
(١٣)	تمديدات المحاليل المعيارية الأم لتحضير محاليل دراسة خطية طريقة المقايسة في الأقراص	٥٤
(١٤)	تمديدات المحاليل الأم لتحضير محاليل دراسة مضبوطية طريقة المقايسة في الأقراص	٥٥
(١٥)	تمديدات المحاليل المعيارية الأم B لتحضير محاليل دراسة خطية طريقة المقايسة في اختبارات الذوبان	٥٦
(١٦)	تمديدات المحاليل المعيارية الأم B لتحضير محاليل مضبوطية طريقة المقايسة في اختبارات الذوبان	٥٧
(١٧)	شروط اختبارات الذوبان المطبقة على المستحضرات المختبرة لأقراص غليميبيريد Glimepiride	٥٩

(١٨)	شروط اختبارات الذوبان المطبقة على المستحضرات المختبرة لأقراص غليبيزيد Glipizide	٦٠
(١٩)	شروط اختبارات الذوبان المطبقة على المستحضرات المختبرة من أقراص غليبوريد Glyburide	٦٠
(٢٠)	شروط اختبارات الذوبان المطبقة على المستحضرات المختبرة من أقراص ريباغلينيد Repaglinide	٦١
(٢١)	بعض معالم قمم المركبات المدروسة الناتجة عند تطبيق الطرائق الدستورية لمقايسة هذه المركبات في أقراصها	٦٤
(٢٢)	بعض متثابتات ملاءمة النظام لقمم المركبات المدروسة الناتجة عند تطبيق الطريقة المعتمدة كطريقة مقايسة	٦٦
(٢٣)	بعض متثابتات ملاءمة النظام لقمم المركبات المدروسة عند تطبيق الطريقة المعتمدة على محاليل معيارية في أوساط الذوبان المختلفة	٦٨
(٢٤)	نتائج دراسة خطية طريقة المقايسة في الأقراص لكل من المركبات المدروسة مع نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام لقمم هذه المركبات	٧٣
(٢٥)	نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام لقمم المركبات المدروسة عند دراسة مضبوطية طريقة المقايسة في الأقراص	٧٥
(٢٦)	نتائج دراسة مضبوطية طريقة المقايسة في الأقراص لكل من المركبات المدروسة	٧٦
(٢٧)	نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام للمركبات المدروسة عند دراسة الدقة خلال ٣ أيام	٧٨
(٢٨)	نتائج دراسة تكرارية طريقة المقايسة في الأقراص لكل من المركبات المدروسة	٧٨
(٢٩)	نتائج دراسة الدقة المتوسطة لطريقة المقايسة في الأقراص لكل من المركبات المدروسة	٧٩
(٣٠)	نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام في دراسة متانة الطريقة لكل من غليميبيريد Glimepiride، غليبيزيد Glipizide، غليبوريد Glyburide و ريباغلينيد Repaglinide	٨١
(٣١)	حد الكشف و حد الكم لطريقة المقايسة في الأقراص لكل من غليميبيريد Glimepiride، غليبيزيد Glipizide، غليبوريد Glyburide و ريباغلينيد Repaglinide	٨٢
(٣٢)	نتائج دراسة خطية طريقة المقايسة في اختبارات الذوبان لكل من المركبات المدروسة مع نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام لقمم هذه المركبات	٨٤
(٣٣)	نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام لقمم المركبات المدروسة عند دراسة مضبوطية طريقة المقايسة في اختبارات الذوبان	٨٦
(٣٤)	نتائج دراسة المضبوطية لطريقة المقايسة في اختبارات الذوبان لكل من المركبات المدروسة	٨٧
(٣٥)	نتائج التكرارية و الدقة المتوسطة لطريقة المقايسة في اختبارات الذوبان لكل من المركبات المدروسة	٨٩
(٣٦)	حد الكشف و حد الكم لطريقة المقايسة في اختبارات الذوبان لكل من غليميبيريد Glimepiride، غليبيزيد Glipizide، غليبوريد Glyburide و ريباغلينيد Repaglinide	٩٠
(٣٧)	نتائج اختبار تجانس الوزن لمستحضرات أقراص غليميبيريد Glimepiride	٩٢
(٣٨)	نتائج اختبار التفتت لمستحضرات أقراص غليميبيريد Glimepiride	٩٢
(٣٩)	نتائج مقايسة مستحضرات أقراص غليميبيريد Glimepiride مع قيم بعض	٩٣

	متثابتات ملاءمة النظام	
(٤٠)	نتائج اختبار موحودية المحتوى لمستحضرات أقراص غليميبيريد Glimepiride مع قيم بعض متثابتات ملاءمة النظام	٩٤
(٤١)	نتائج اختبار تجانس الوزن لمستحضرات أقراص غليبيزيد Glipizide	٩٦
(٤٢)	نتائج اختبار التفتت لمستحضرات أقراص غليبيزيد Glipizide	٩٦
(٤٣)	نتائج مقايسة مستحضرات أقراص غليبيزيد Glipizide مع قيم بعض متثابتات ملاءمة النظام	٩٧
(٤٤)	نتائج اختبار موحودية المحتوى لمستحضرات أقراص غليبيزيد Glipizide مع قيم بعض متثابتات ملاءمة النظام	٩٨
(٤٥)	نتائج اختبار تجانس الوزن لمستحضرات أقراص غليبوريد Glyburide	١٠٠
(٤٦)	نتائج اختبار التفتت لمستحضرات أقراص غليبوريد Glyburide	١٠٠
(٤٧)	نتائج مقايسة مستحضرات أقراص غليبوريد Glyburide مع قيم بعض متثابتات ملاءمة النظام	١٠١
(٤٨)	نتائج اختبار موحودية المحتوى لمستحضرات أقراص غليبوريد Glyburide مع قيم بعض متثابتات ملاءمة النظام	١٠٢
(٤٩)	نتائج اختبار تجانس الوزن لمستحضرات أقراص ريباغلينيد Repaglinide	١٠٤
(٥٠)	نتائج اختبار التفتت لمستحضرات أقراص ريباغلينيد Repaglinide	١٠٤
(٥١)	نتائج مقايسة مستحضرات أقراص ريباغلينيد Repaglinide مع قيم بعض متثابتات ملاءمة النظام	١٠٥
(٥٢)	نتائج اختبار موحودية المحتوى لمستحضرات أقراص ريباغلينيد Repaglinide مع قيم بعض متثابتات ملاءمة النظام	١٠٦
(٥٣)	القيم المتوسطة لنسب غليميبيريد Glimepiride المتحرر من مستحضرات الأقراص في أزمنة الاعتيان مع الانحراف المعياري النسبي (Av ± RSD%) في وسط pH 1.2، pH 4.5، pH 6.8 و pH 7.8، (n = 6)	١٠٨
(٥٤)	القيم المتوسطة لنسب غليبيزيد Glipizide المتحرر من مستحضرات الأقراص في أزمنة الاعتيان مع الانحراف المعياري النسبي (Av ± RSD%) في وسط pH 1.2، pH 4.5 و pH 6.8، (n = 6)	١١١
(٥٥)	القيم المتوسطة لنسب غليبوريد Glyburide المتحرر من مستحضرات الأقراص في أزمنة الاعتيان مع الانحراف المعياري النسبي (%Av ± RSD) في وسط pH 1.2، pH 4.5، pH 6.8 و pH 9.5، (n = 6	١١٤
(٥٦)	القيم المتوسطة لنسب ريباغلينيد Repaglinide المتحرر من مستحضرات الأقراص في أزمنة الاعتيان مع الانحراف المعياري النسبي (%Av ± RSD) في وسط pH 1.2، pH 4.5 و pH 6.8، (n = 6))	١١٧
(٥٧)	نتائج قيم f2 لمرتسمات ذوبان مستحضرات أقراص غليميبيريد Glimepiride المحلية مع المستحضر المرجعي في الأوساط المختبرة	١١٩
(٥٨)	نتائج قيم f2 لمرتسمات ذوبان مستحضرات أقراص غليبيزيد Glipizide المحلية مع المستحضر المرجعي في الأوساط المختبرة	١١٠
(٥٩)	نتائج قيم f2 لمرتسمات ذوبان مستحضرات أقراص غليبوريد Glyburide المحلية مع المستحضر المرجعي في الأوساط المختبرة	١٢٠
(٦٠)	نتائج قيم f2 لمرتسمات ذوبان مستحضر أقراص ريباغلينيد Repaglinide المحلي مع المستحضر المرجعي في الأوساط المختبرة	١٢٠
(٦١)	ملخص نتائج اختبارات الجودة للمستحضرات المحلية و المستحضر المرجعي	١٢٦

	من أقراص غليميبيريد Glimepiride	
(٦٢)	ملخص نتائج اختبارات الجودة للمستحضرات المحلية و المستحضر المرجعي من أقراص غليبيزيد Glipizide	١٢٨
(٦٣)	ملخص نتائج اختبارات الجودة للمستحضرات المحلية و المستحضر المرجعي من أقراص غليبوريد Glyburide	١٢٩
(٦٤)	ملخص نتائج اختبارات الجودة للمستحضرات المحلية و المستحضر المرجعي من أقراص ريباغلينيد Repaglinide	١٣٠

قائمة الأشكال

LIST OF FIGURES

رقم الشكل	عنوان الشكل	رقم الصفحة
(١)	البنى الكيمائية (1) البنية العامة لأدوية سلفونيل يوريا (2) غليميبيريد Glimepiride (3) غليبيزيد Glipizide (4) غليبوريد Glyburide	٢٠
(٢)	البنية الكيميائية لريباغلينيد Repaglinide	٢٤
(٣)	المخططات الكروماتوغرافية لمحاليل العينات عند تطبيق الطرائق الدستورية لمقايسة كل من أقراص (1) غليميبيريد Glimepiride (2) غليبيزيد Glipizide (3) غليبوريد Glyburide (4) ريباغلينيد Repaglinide	٦٥
(٤)	المخططات الكروماتوغرافية للمحاليل المعيارية للمركبات المدروسة عند تطبيق الطريقة المعتمدة كطريقة مقايسة (1) غليميبيريد Glimepiride (2) غليبيزيد Glipizide (3) غليبوريد Glyburide (4) ريباغلينيد Repaglinide	٦٧
(٥)	المخططات الكروماتوغرافية للمحاليل المعيارية من غليميبيريد Glimepiride في أوساط ذوبان مختلفة عند تطبيق الطريقة المعتمدة (1) وسط pH 1.2 (2) وسط pH 4.5 (3) وسط pH 6.8 (4) وسط pH 7.8	٦٩
(٦)	المخططات الكروماتوغرافية للمحاليل المعيارية من غليبيزيد Glipizide في أوساط ذوبان مختلفة عند تطبيق الطريقة المعتمدة (1) وسط pH 1.2 (2) وسط pH 4.5 (3) وسط pH 6.8	٧٠
(٧)	المخططات الكروماتوغرافية للمحاليل المعيارية من غليبوريد Glyburide في أوساط ذوبان مختلفة عند تطبيق الطريقة المعتمدة (1) وسط pH 1.2 (2) وسط pH 4.5 (3) وسط pH 6.8 (4) وسط pH 9.5	٧١
(٨)	المخططات الكروماتوغرافية للمحاليل المعيارية من ريباغلينيد Repaglinide في أوساط ذوبان مختلفة عند تطبيق الطريقة المعتمدة (1) وسط pH 1.2 (2) وسط pH 4.5 (3) وسط pH 6.8	٧٢
(٩)	المنحنيات المعيارية مع معامل الارتباط و معادلة خطية طريقة المقايسة في الأقراص (1) غليميبيريد Glimepiride (2) غليبيزيد Glipizide (3) غليبوريد Glyburide (4) ريباغلينيد Repaglinide	٧٤
(١٠)	المخططات الكروماتوغرافية لطريقة المقايسة في الأقراص (1) لمحلول الغفل Placebo، (2) للمحلول المعياري من غليميبيريد Glimepiride، (3) للمحلول المعياري من غليبيزيد Glipizide، (4) للمحلول المعياري من غليبوريد Glyburide و (5) للمحلول المعياري من ريباغلينيد Repaglinide	٨٢
(١١)	المنحنيات المعيارية مع معامل الارتباط و معادلة خطية طريقة المقايسة في اختبارات الذوبان (1) غليميبيريد Glimepiride (2) غليبيزيد Glipizide (3) غليبوريد Glyburide (4) ريباغلينيد Repaglinide	٨٥

(١٢)	المخططات الكروماتوغرافية لطريقة المقايسة في اختبارات الذوبان (1) لمحلول الغفل Placebo، (2) للمحلول المعياري من غليميبيريد Glimepiride، (3) للمحلول المعياري من غليبيزيد Glipizide، (4) للمحلول المعياري من غليبوريد Glyburide و (5) للمحلول المعياري من ريباغلينيد Repaglinide	٩٠
(١٣)	مرتسمات الذوبان لمستحضرات أقراص غليميبيريد Glimepiride المحلية (A، B، C، D، E) و المرجعي (F) المختبرة في (1) وسط pH 1.2، (2) وسط pH 4.5، (3) وسط pH 6.8 و (4) وسط pH 7.8	١٠٩
(١٤)	مرتسمات الذوبان لمستحضرات أقراص غليبيزيد Glipizide المحلية (A، C، D) و المرجعي (E) المختبرة في (1) وسط pH 1.2، (2) وسط pH 4.5 و (3) وسط pH 6.8	١١٢
(١٥)	مرتسمات الذوبان لمستحضرات أقراص غليبوريد Glyburide المحلية (A، B، C) و المرجعي (D) المختبرة في (1) وسط pH 1.2، (2) وسط pH 4.5، (3) وسط pH 6.8 و (4) وسط pH 9.5	١١٥
(١٦)	مرتسمات الذوبان لمستحضرات أقراص ريباغلينيد Repaglinide المحلي (A) و المرجعي (B) المختبرة في (1) وسط pH 1.2، (2) وسط pH 4.5 و (C) وسط pH 6.8	١١٨

قائمة الاختصارات

LIST OF ABBREVIATIONS

الاختصار	المصطلح باللغة الانكليزية	المصطلح باللغة العربية
FDA	Food and Drug Administration	منظمة الغذاء و الدواء
WHO	World Health Organization	منظمة الصحة العالمية
DM	Diabetes Mellitus	الداء السكري
IDDM	Insulin-Dependent Diabetes Mellitus	الداء السكري المعتمد على الأنسولين
NIDDM	Non–Insulin-Dependent Diabetes Mellitus	الداء السكري غير المعتمد على الأنسولين
GDM	Gestational Diabetes Mellitus	الداء السكري الحملي
LADA	Latent Autoimmune Diabetes of the Adult	الداء السكري الخافي الناجم عن المناعة الذاتية
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Youth	سكري الشبان الناضجين
IGT	Impaired Glucose Tolerance	ضعف تحمل الغلوكوز
IFG	Impaired Fasting Glucose	ضعف الغلوكوز الصيامي
FPG	Fasting Plasma Glycemia	سكر الدم البلازمي الصيامي
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test	اختبار تحمل الغلوكوز الفموي
HbA1c	Glycohemoglobin (Glycated Haemoglobin)	غليكوهيموغلوبين (هيموغلوبين غليكوزيلي)
PG	Plasma Glucose	غلوكوز البلازما
ATP	Adenosine triphosphate	ثلاثي فوسفات الأدينوزين
SUR	Sulfonylurea receptor	مستقبل سلفونيل يوريا
G6PD	Glucose 6-phosphate dehydrogenase	عوز نازعة هيدروجين الغلوكوز -٦- فسفات
ACE	Angiotensin Converting Enzyme	الإنزيم المحول للأنجيوتنسين
SGF	Simulated Gastric Fluid	السائل المشابه للوسط المعدي
SIF	Simulated intestinal fluid	السائل المشابه للوسط المعوي
BCS	Biopharmaceutics Classification System	نظام التصنيف الصيدلاني البيولوجي
IVIVC	In vitro/In vivo correlation	ارتباط في الزجاج/في الأحياء
AUC	area under the concentration time curve	المساحة تحت التي يشغلها منحني التركيز مع الزمن
Cmax	Peak concentration	القمة العظمى للتركيز

Tmax	Time to teak concentration	زمن الوصول للقمة العظمى للتركيز
USP	United States Pharmacopoeia	دستور الأدوية الأمريكي
BP	British Pharmacopoeia	دستور الأدوية البريطاني
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجاز
UPLC	Ultra Performance Liquid Chromatographic	الكروماتوغرافيا السائلة فائقة الإنجاز
TLC	Thin-layer Chromatography	كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة
HPTLC	High Performance Thin-layer Chromatography	الكروماتوغرافيا على طبقة رقيقة رفيعة الإنجاز
PDA	Photo Diode Array	مصفوف الديودات الضوئي
RSD	Relative standard deviation	الانحراف المعياري النسبي

المقدمة

INTRODUCTION

١- الداء السكري

الداء السكري Diabetes Mellitus هو مجموعة من الأمراض الاستقلابية المتصفة بفرط سكر الدم، ينتج عن عيوب في إفراز الأنسولين أو في عمل الأنسولين أو كليهما، و يترافق فرط سكر الدم المزمن مع ضرر طويل الأمد، خلل و فشل وظيفي في أعضاء مختلفة، خاصة العينين، الكليتين، الأعصاب، القلب و الأوعية الدموية [١].

و يتوقع خلال عام ٢٠٣٠ أن يكون الداء السكري المسبب السابع للموت [٢]، و تشير إحصاءات منظمة الصحة العالمية WHO إلى أنه في عام ٢٠٠٠ كان عدد المصابين بالداء السكري عالمياً ١٧١ مليون شخص و يتوقع أن يزداد العدد حتى العام ٢٠٣٠ إلى ٣٦٦ مليون شخص، و في سورية كان عدد المصابين بالداء السكري ٦٢٧ ألف شخص، و يتوقع أن يزداد العدد حتى العام ٢٠٣٠ إلى ٢.٣١٣ ألف شخص في سورية [٣].

١-١- الإمراضية:

يتدخل في تطور الداء السكري العديد من العمليات الإمراضية، تتراوح هذه العمليات من تخريب مناعي ذاتي لخلايا بيتا في البنكرياس مع عوز أنسولين لاحق إلى شذوذات ينتج عنها مقاومة لعمل الأنسولين؛ و يؤدي عدم كفاية إفراز الأنسولين أو استجابة الأنسجة المتناقصة للأنسولين في نقطة أو أكثر في المسالك المعقدة لتأثير الهرمون إلى خلل في عمل الأنسولين و الذي يؤدي بدوره إلى حدوث شذوذات في استقلاب الكربوهيدرات، الدهون والبروتين في الأنسجة المستهدفة [١].

١-٢- الأعراض و المضاعفات:

- تتضمن أعراض فرط سكر الدم الواضحة بوال polyuria، عطاش polydipsia، فقدان وزن، و أحياناً نهام polyphagia، و تغيم الرؤية blurred vision، و يمكن أن يرافق فرط سكر الدم المزمن قصور في النمو و التعرض للإصابة بأخماج معينة [١].

- يمكن أن يسبب الداء السكري مضاعفات حادة مهددة للحياة و ذلك في حالة الداء السكري غير المضبوط و التي تتضمن فرط سكر الدم مع حماض كيتوني ketoacidosis أو متلازمة فرط الأسمولية اللاكيتوني nonketotic hyperosmolar syndrome. كما قد ينتج عنه مضاعفات طويلة الأمد و التي تتضمن اعتلال الشبكية مع احتمال فقدان الرؤيا، اعتلال الكلية مؤدي إلى فشل كلوي؛ اعتلال الأعصاب مع خطر حدوث قرحات في القدم، و اعتلال عصبي مستقلي autonomic neuropathy مسبب لأعراض معدية معوية، تناسلية بولية و قلبية وعائية؛ و يتزايد احتمال إصابة مرضى الداء السكري بأمراض قلبية وعائية و دماغية وعائية، و غالباً ما يترافق الداء السكري مع فرط ضغط الدم و شذوذات في استقلاب البروتين الشحمي [١].

١-٣- تصنيف الداء السكري:

كان تصنيف الداء السكري سابقاً يعتمد على الحاجة للأنسولين، أما حالياً فيحدد نمط الداء السكري بالعملية المسببة للمرض أكثر من نمط العلاج (٤).

١-٣-١- الداء السكري النمط ١:

ينتج هذا النمط عن تخرب خلايا بيتا و الذي يؤدي عادة إلى عوز مطلق للأنسولين و يصنف إلى:

أ- الداء السكري المتواسط مناعياً Immune-mediated Diabetes mellitus:

كان يعرف هذا النمط بالداء السكري المعتمد على الأنسولين IDDM، الداء السكري النمط ١، أو سكري اليافعين juvenile onset diabetes. ينتج هذا النمط، و الذي يشكل ٥ - ١٠% فقط من نسبة المرضى بالداء السكري، عن تخريب مناعي ذاتي متواسط خلوياً لخلايا بيتا في البنكرياس. يمكن أن يتواجد لدى بعض المرضى، خاصة الأطفال و المراهقين، حماض كيتوني كأول مظهر للمرض، و نادراً ما يكون المرضى بدناء عند وجود هذا النمط من الداء السكري، و لكن وجود البدانة لا يتنافر مع تشخيص هذه النمط، و يظهر الداء السكري المتواسط مناعياً عادة عند الأطفال و اليافعين، و لكن يمكن أن يشخص أيضاً بعمر أكبر من ٣٥ - ٤٠ سنة، و لا يكون متطلباً للأنسولين وقت التشخيص، و لكنه مع تطور المرض و تناقص القدرة على إفراز الأنسولين، يتم الاعتماد على الأنسولين كعلاج، و يعرف هذا النمط من الداء السكري بالداء السكري الخافي الناجم عن المناعة الذاتية LADA (١، ٥).

ب- الداء السكري مجهول السبب Idiopathic diabetes:

بعض الأنماط من الداء السكري النمط ١ ليس لها مسببات معروفة حيث يملك بعض المرضى نقص أنسولين مؤقت و يكونون عرضة لحماض كيتوني، و لكن بدون دليل على مناعة ذاتية (١).

١-٣-٢- الداء السكري النمط ٢:

كان يعرف هذا النمط بالداء السكري غير المعتمد على الأنسولين NIDDM، الداء السكري النمط ٢، أو سكري البالغين adult-onset diabetes؛ و يشمل هذا النمط، و الذي يشكل حوالي ٩٠ - ٩٥% من نسبة المرضى بالداء السكري الأشخاص الذين لديهم مقاومة للأنسولين و لديهم عادة عوز أنسولين نسبي، و لا يحتاج المصابين بهذا النمط إلى المعالجة بالأنسولين في البداية على الأقل، و غالباً ما يستمر ذلك طيلة فترة الحياة، و من المحتمل وجود عدة أسباب مختلفة لهذا النمط من الداء السكري، و على الرغم من أن مسبباته غير معروفة، لا يظهر تخريب مناعي ذاتي لخلايا بيتا، و غالبية المرضى بهذا النمط من الداء السكري يكونون بدناء، و البدانة لوحدها تسبب بعض المقاومة للأنسولين (١).

نادراً ما يظهر حماض كيتوني تلقائياً في هذا النمط من الداء السكري، وعندما يشاهد يكون عادة ناشئ بالترافق مع إجهاد من مرض آخر (مثل الأخماج)، و عادة ما يكون هذا النمط من الداء السكري غير مشخص لعدة سنوات، لأن فرط سكر الدم يتطور بشكل تدريجي وفي المراحل المبكرة غالباً يكون غير

حاد كفاية حتى يتم ملاحظة الأعراض التقليدية للسكري. على الرغم من ذلك، مثل هؤلاء المرضى في خطر متزايد لتطوير مضاعفات وعائية كبيرة macrovascular وصغيرة مجهرية microvascular. و يزداد خطر تطوير هذا النمط من الداء السكري مع العمر، البدانة، ونقص النشاط البدني [١] و سوابق عائلية للإصابة بالداء السكري [٦] و يظهر هذا النمط بشكل أكثر عند النساء اللواتي أصبن بداء سكري حملي سابق وعند الأشخاص المصابين بفرط ضغط الدم أو خلل شحميات الدم dyslipidemia [١]، و يتزايد تشخيص هذا النمط عند الأطفال و المراهقين [٥].

١-٣-٣- أنماط أخرى من الداء السكري:

تشكل هذا الأنماط أقل من ١٠% من حالات الداء السكري بالمقارنة مع الداء السكري النمط ١ و ٢ و من هذه الأنماط [٥]:

أ- عيوب وراثية في خلايا بيتا Genetic Defects of the b-Cell: تتميز هذه الأنماط غالباً ببداية حدوث فرط سكر الدم بعمر مبكر (عادة قبل عمر ٢٥ سنة)، و تعرف هذه الأنماط بسكري الشبان الناضجين MODY و يتصف بإفراز أنسولين ضعيف بدون عيوب أو عيوب قليلة في عمل الأنسولين.

ب- عيوب وراثية في عمل الأنسولين Genetic Defects in Insulin Action.

ت- أمراض البنكرياس الخارجي الإفراز Diseases of the Exocrine Pancreas: مثل التهاب البنكرياس أو استئصال البنكرياس pancreatectomy.

ث- اعتلالات صماوية Endocrinopathies: حيث يمكن أن يحدث الداء السكري بسبب الكميات الزائدة من بعض الهرمونات مثل هرمون النمو أو كورتيزول.

ج- الداء السكري المحرض كيميائياً أو دوائياً Drug- or Chemical-Induced Diabetes.

ح- الأخماج Infections: مثل الأخماج ببعض الفيروسات مثل فَيروس الحصبة الألَمانية الخلقي Congenital rubella [١].

١-٣-٤- الداء السكري الحملي GDM:

يعرف الداء السكري الحملي على أنه أي درجة من عدم تحمل الغلوكوز مع حدوثه أو تشخيصه أول مرة أثناء الحمل [١]، و تملك معظم النساء المصابات بهذا الداء مستوى غلوكوز طبيعي خلال النصف الأول من الحمل و يتطور لديهم عوز أنسولين نسبي خلال النصف الأخير من الحمل يؤدي إلى فرط سكر الدم، و يتبدد فرط سكر الدم عند معظم النساء بعد الولادة و لكن يزيد احتمال إصابتهن بالداء السكري من النمط ٢ فيما بعد [٦].

١-٤- حالات مقدمات الداء السكري Prediabetes (فئات متوسطة بين الحالات السريرية الطبيعية و الداء السكري):

لا تصنف الحالات السريرية التي تقع بين الطبيعي و الداء السكري ضمن تصنيف الداء السكري، و لكن كحالات متوسطة و التي تعتبر كعوامل خطورة لتطوير الداء السكري و مرض قلبي وعائي [٥]، و هذه الحالات هي:

١-٤-١- ضعف تحمل الغلوكوز IGT: الذي يترافق مع مقاومة للأنسولين العضلي مع خلل في إفراز الأنسولين، ينتج عنه استهلاك أقل للغلوكوز المعطى أثناء اختبار تحمل الغلوكوز الفموي OGTT.

١-٤-٢- ضعف الغلوكوز الصيامي IFG: الذي يترافق مع إفراز أنسولين قليل و تثبيط قليل لناتج الغلوكوز الكبدي [١، ٨].

١-٥- المعايير التشخيصية للداء السكري و حالات مقدمات الداء السكري:

تتضمن المعايير المستخدمة للتشخيص سكر الدم البلازمي الصيامي FPG (غلوكوز البلازما بعد فترة ٨ ساعات على الأقل من عدم تناول الطعام) [٥] و غلوكوز البلازما بعد ساعتين أثناء اختبار عدم تحمل الغلوكوز الفموي OGTT، و الذي يطبق بإعطاء مقدار من الغلوكوز يحتوي ما يكافئ ٧٥ غ غلوكوز لامائي مذاب في الماء [١]. و يمكن أيضاً قياس قيمة الهيموغلوبين الغليكوزيلي HbA1c و الذي يعكس مستويات سكر الدم الوسطية خلال فترة زمنية من ٢ – ٣ شهور [١]، و يلخص الجدول (١) قيم هذه المعايير لتشخيص كل من الداء السكري و حالات مقدمات الداء السكري [١، ٧].

الجدول (١) معايير تشخيص الداء السكري و حالات مقدمات الداء السكري

الحالة/المعلم	FPG	2h PG	HbA1c
IGT ضعف تحمل الغلوكوز	< ١٢٦ ملغ/دل (٧.٠ ميلي مول/ل)	١٤٠ - ١٩٩ ملغ/دل (٧.٨ - ١١.٠ ميلي مول/ل)	٥.٧ - ٦.٤%
IFG ضعف الغلوكوز الصيامي	١٠٠ - ١٢٥ ملغ/دل (٥.٦ - ٦.٩ ميلي مول/ل)	< ١٤٠ ملغ/دل (٧.٨ ميلي مول/ل) (في حال قياسه)	٥.٧ - ٦.٤%
الداء السكري	≥ ١٢٦ ملغ/دل (٧.٠ ميلي مول/ل)	≥ ٢٠٠ ملغ/دل (١١.١ ميلي مول/ل)	≥ ٦.٥%

١-٦- معالجة الداء السكري:

تهدف معالجة الداء السكري بجميع أنماطه إلى تخفيف الأعراض و التقليل من خطر المضاعفات طويلة الأمد و يستخدم للمعالجة [٨، ٩]:

١-٦-١- ضبط النظام الغذائي و التمارين الرياضية: يعمل ضبط النظام الغذائي مع تصحيح حالة البدانة على المحافظة على تراكيز بلاسمية من الغلوكوز ضمن المجال الطبيعي قدر الإمكان، إضافة إلى أن

إنقاص الوزن في حالة الداء السكري النمط ٢ يمكن أن يقلل من مقاومة الأنسولين. كذلك يمكن أن ينقص تناول الألياف بشكل كبير من تراكيز الغلوكوز البلازمية، و يمكن لذلك استخدام صمغ الغوار Guar gum لزيادة المتناول من الألياف، بينما تحسن الرياضة من استقلاب الكربوهيدرات و التحسس للأنسولين.

١-٦-٢- المعالجة بالأنسولين: يعتبر الأنسولين العلاج الأساسي في حالة الداء السكري النمط ١، أما لمرضى الداء السكري النمط ٢ فيستخدم الأنسولين كعلاج في حال عدم كفاية المعالجة الفموية مع الحمية لضبط مستويات سكر الدم، و عندها يستخدم كبديل عن المعالجة الفموية أو بالمشاركة معها. كذلك يعتبر الأنسولين كبديل للمعالجة الفموية في حالات الإجهاد الشديد مثل حالة الإنتانات الشديدة و حالات الجراحات الكبيرة، بالإضافة إلى ذلك يستخدم الأنسولين عند حدوث حمل أو في حالة الحماض الكيتوني. و يتوافر من الأنسولين مستحضرات تختلف بمدة تأثيرها، و يعطى عادة حقن تحت الجلد و هو طريق الإعطاء المفضل و يمكن إعطاؤه حقن عضلي.

١-٦-٣- الأدوية الخافضة لسكر الدم: عند عدم إمكانية ضبط مستويات سكر الدم عند مرضى السكري النمط ٢ بتعديل النظام الغذائي و الرياضة، يجب استخدام خافضات سكر الدم مع الحمية و الرياضة،
و يمكن استخدام هذه الأدوية كعلاجات أحادية أو كمشاركات بين دوائين أو أكثر، و تصنف هذه الأدوية إلى المجموعات الرئيسية التالية و ذلك حسب آلية تأثيرها:

- *مثبطات غلوكوزيداز-ألفا Alpha-glucosidase Inhibitors*: و من هذه الأدوية Acarbose، Miglitol و Voglibose، و تؤخر هذه الأدوية امتصاص الغلوكوز من السبيل المعدي المعوي.
- *بيغوانيدات Biguanides*: و الدواء الوحيد المتوافر من هذه المجموعة هو Metformin و يؤثر بإنقاص استحداث السكر الكبدي hepatic gluconeogenesis و زيادة الاستهلاك المحيطي للغلوكوز peripheral utilization.
- *مثبطات داي ببتيديل ببتيداز-٤ Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors* (DPP-4): و هي مجموعة دوائية حديثة و منها Sitagliptin، Vildagliptin، Saxagliptin و Linagliptin و تثبط هذه الأدوية أنزيم Dipeptidylpeptidase-4 فتزيد إفراز الأنسولين و تقلل إفراز الغلوكاكون.
- *ميغليتينيدات Meglitinides*: مثل Nateglinide و Repaglinide و تزيد هذه المجموعة الدوائية إفراز الأنسولين.
- *سلفونيل يوريا Sulfonylureas*: و تؤثر هذه المجموعة بزيادة إفراز الأنسولين الداخلي بشكل رئيسي، و يوجد منها عدة أجيال:

الجيل الأول: Tolbutamide، Tolazamide، Acetohexamide، Chlorpropamide

الجيل الثاني: Glipizide، Glyburide (Glibenclamide)

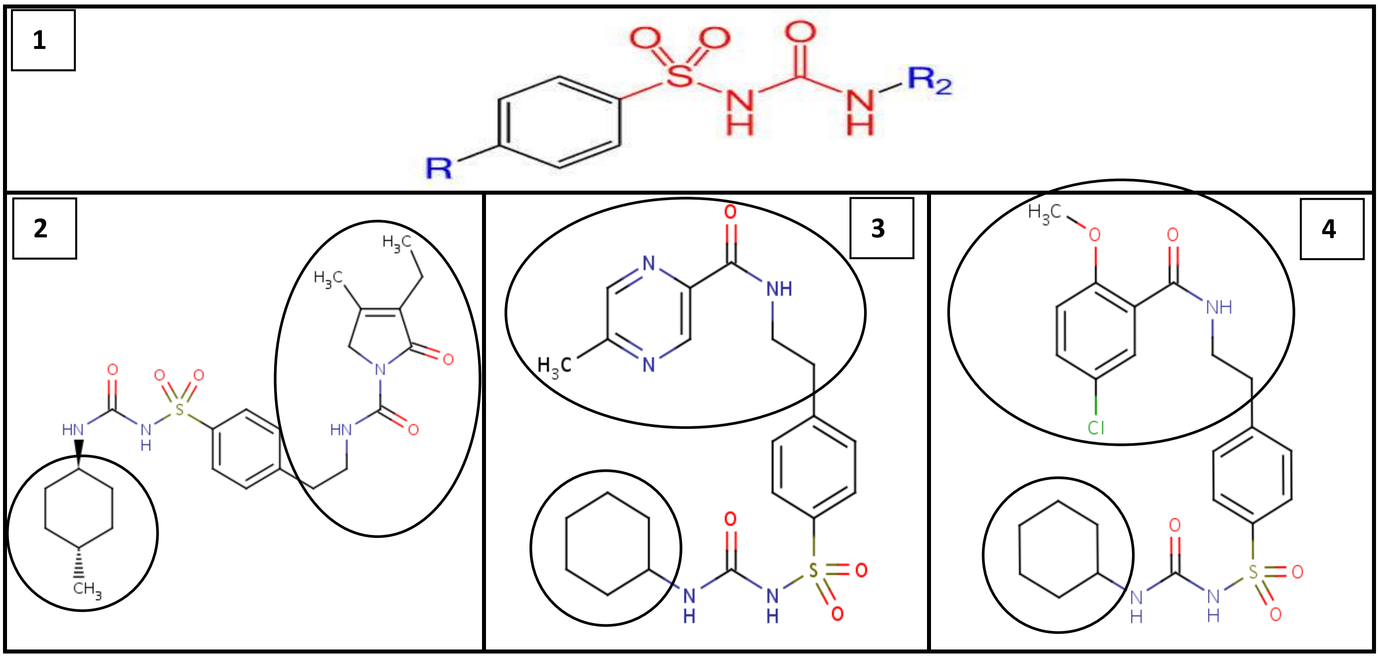
الجيل الثالث: Glimepiride

- *تيازوليدينديونات Thiazolidinediones*: و تزيد هذه الأدوية من التحسس للأنسولين، و منها Pioglitazone.
- *مثبطات صوديوم-غلوكوز كوترانسبورتر ٢ Sodium-glucose (SGLT2) cotransporter 2 inhibitors*: و من هذه المجموعة Dapagliflozin و يثبط هذا الدواء بشكل عكوس sodium-glucose cotransporter 2 في النبيبات الكلوية الملففة الدانية renal proximal convoluted tubule مما يقلل إعادة امتصاص الغلوكوز و يزيد إفراز الغلوكوز في البول.
- *مضاهئ أميلين Amylin analogue*: و من هذه الزمرة Pramlintide و الذي هو مضاهئ تخليقي synthetic analogue، و هو يبطء معدل التفريغ المعدي، كما يمنع الارتفاع في تراكيز الغلوكاكون بعد الوجبة postprandial و يقلل الشهية، و يستخدم مع الأنسولين مما يحسن من ضبط سكر الدم عند مرضى السكري النمط ١ و ٢، و يعطى حقناً تحت الجلد.
- *محاكيات إنكرتين Incretin mimics*: و التي تستخدم في حال الداء السكري النمط ٢، و منها Exenatide، Liraglutide و Lixisenatide و ترتبط هذه الأدوية بمستقبل الببيتيد الشبيه بالغلوكاكون – ١ Glucagon-like peptide 1 receptor مما يعزز إفراز الأنسولين عند وجود تراكيز مرتفعة من الغلوكوز، بالإضافة إلى تثبيط إفراز الغلوكاكون غير المناسب و إبطاء التفريغ المعدي، و تعطى هذه الأدوية حقناً تحت الجلد.

٢- لمحة عن المركبات المدروسة: غليميبيريد Glimepiride، غليبيزيد Glipizide، غليبوريد Glyburide و ريباغلينيد Repaglinide

٢-١- غليميبيريد Glimepiride، غليبيزيد Glipizide و غليبوريد Glyburide:

٢-١-١- البنية و علاقتها بالتأثير:



الشكل (١) البنى الكيميائية
(1) البنية العامة لأدوية سلفونيل يوريا (2) غليميبيريد Glimepiride (3) غليبيزيد Glipizide
(4) غليبوريد Glyburide

تنتمي هذه الأدوية إلى مجموعة سلفونيل يوريا و هي من مدرات إفراز الأنسولين Insulin Secretagogues، و تملك هذه المجموعة الصيغة العامة الموضحة في الشكل (١) حيث تشترك بوجود حلقة البنزن و مجموعة سلفونيل يوريا، و تختلف بالمتبادل R1 (المتبادل في موقع بارا على حلقة البنزن) و المتبادل R2 (المتبادل على نتروجين مجموعة اليوريا)، و الذي يؤدي إلى الاختلاف في الفعالية الدوائية و الحرائك الدوائية، حيث تكون المتبادلات R1 و R2 في أدوية الجيل الأول صغيرة، قطبية و محبة للماء، بينما تكون في الجيل الثاني كبيرة، غير قطبية محبة للدسم، (المتبادل) R1 هو مجموعة (p-(β-arylcarboxyamidoethyl) مما يسهل اختراقها للغشاء الخلوي، و هو سبب كون أدوية الجيل الثاني تملك فعالية أكبر و بالتالي تستخدم بجرعات قليلة.

يتضمن الجيل الثاني كلاً من غليميبيريد، غليبيزيد و غليبوريد، و يصنف غليميبيريد أحياناً كدواء من الجيل الثالث من أدوية سلفونيل يوريا كونه يملك فعالية فارماكولوجية مختلفة عن فعالية كل من غليبيزيد

و غليبيوريد، نتيجة ارتباطه بموقع مختلف على مستقبل SUR عن بقية أدوية سلفونيل يوريا، و هو الدواء الأكثر فعالية في أدوية سلفونيل يوريا [١٠، ١١].

٢-١-٢- آلية التأثير:

تملك أدوية سلفونيل يوريا عدة آليات تأثير، و يعود التأثير الأساسي إلى زيادة إفراز الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية الوظيفية، و ذلك من خلال التأثير على قنوات البوتاسيوم الحساسة لـ ATP، حيث ترتبط هذه الأدوية بمستقبل سلفونيل يوريا SUR فتحصر تدفق البوتاسيوم مما يؤدي إلى زوال استقطاب الغشاء. يفتح زوال الاستقطاب قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج، مما يؤدي إلى تدفق الكالسيوم، و بزيادة تراكيز الكالسيوم داخل الخلية، تعمل البروتينات الحساسة للكالسيوم إلى إطلاق الأنسولين المخزن في الخلية. و بالإضافة إلى هذا التأثير، تملك أدوية سلفونيل يوريا تأثيرات أخرى غير بنكرياسية extrapancreatic، و يمكن أن يعزى استمرار تأثيرها بخفض سكر الدم إلى هذه التأثيرات مثل تثبيط اصطناع الغلوكوز الكبدي و زيادة التحسس إلى الأنسولين المتوافر في الجسم [٨، ١٠].

يعتمد غليميبيريد في تأثيره بخفض سكر الدم على التأثيرات غير البنكرياسية أكثر، لذلك فإن احتمال حدوث انخفاض سكر الدم دون الحد الطبيعي يكون أقل عند إعطاء غليميبيريد من أدوية سلفونيل يوريا الأخرى [١٠].

٢-١-٣- التأثيرات الجانبية:

يمكن أن يظهر عند استخدام أدوية سلفونيل يوريا بعض الاضطرابات الهضمية مثل غثيان، إقياء، فقدان الشهية anorexia، إسهال و التي تكون عادة خفيفة و متعلقة بالجرعة، و يمكن أن يحدث زيادة الشهية و زيادة وزن، إضافة إلى إمكانية ظهور بعض تفاعلات فرط تحسس مثل الطفح rashes. كذلك من التأثيرات الجانبية لأدوية سلفونيل يوريا حدوث انخفاض سكر الدم دون الحد الطبيعي hypoglycaemia و الذي غالباً ما يكون خفيف و نادراً ما يكون حاد، و عند حدوثه بشكل حاد يكون دليلاً على فرط الجرعة، و يكون احتمال حدوثه أكبر عند تناول أدوية سلفونيل يوريا مديدة التأثير مثل غليبوريد. كما أن بعض أدوية سلفونيل يوريا مثل غليبوريد و غليبيزيد تملك تأثيرات مدرة خفيفة [٨].

٢-١-٤- الاحتياطات:

لا تستخدم أدوية سلفونيل يوريا لمرضى السكري النمط ١، و كذلك تعتبر مضاد استطباب عند مرضى السكري النمط ٢ المصابين بحماض كيتوني أو بإنتان حاد أو حالات شديدة أخرى. كذلك يجب تجنب استخدام أدوية سلفونيل يوريا التي تملك عمر نصف طويل مثل غليبوريد عند المرضى المصابين بقصور في الوظيفة الكلوية أو الكبدية أو المعرضين لحدوث انخفاض سكر الدم مثل المسنين أو المرضى الذين لديهم سوء تغذية. و قد يترافق استخدام بعض أدوية سلفونيل يوريا مثل غليبوريد بنوبات برفيرية حادة، لذلك يجب تجنب استخدامها لمرضى البرفيرية porphyria [٨].

كما يمكن أن يسبب معالجة مرضى السكري الذين لديهم عوز نازعة هيدروجين الغلوكوز -٦- فسفات G6PD بأدوية سلفونيل يوريا إلى فقر دم انحلالي Hemolytic Anemia لذلك يجب الانتباه عند إعطاء هذه الأدوية للمصابين بهذا العوز (١٢ - ١٤).

٢-١-٥- التداخلات الدوائية:

يمكن أن يحدث عدة تداخلات دوائية مع أدوية سلفونيل يوريا وتكون إما ناتجة عن تداخلات في الحرائك الدوائية، كإزاحة أدوية سلفونيل يوريا من ارتباطها ببروتينات البلازما أو بتعديل استقلابها أو إطراحها، أو تكون ناتجة عن التداخل في الفعالية الدوائية مع أدوية تملك تأثير مستقل على سكر الدم.

يمكن أن يحدث تناقص في التأثير الخافض لسكر الدم لأدوية سلفونيل يوريا، مما يتطلب زيادة الجرعة عند استخدام أدوية مثل كلوربرومازين، كورتيكوستيروئيدات، مانعات الحمل الفموية، ريفاميسين. و يمكن أن يحدث تزايد في التأثير الخافض لسكر الدم عند استخدام أدوية مثل مثبطات ACE، بعض المسكنات مثل فينيل بوتازون، مضادات فطور مثل كيتوكونازول، كلورامفنيكول، سيميتيدين، مضادات التخثر، رانيتيدين، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، و بعض المضادات الحيوية مثل فلوروكينولونات (٨).

٢-١-٦- الحرائك الدوائية:

يمتص كل من غليميبيريد، غليبيزيد و غليبوريد من السبيل المعدي المعوي بسهولة، و تصل التراكيز البلازمية إلى الذروة خلال ٢ إلى ٣ ساعات بالنسبة لغليميبيريد، خلال ١ إلى ٣ ساعات بالنسبة لغليبيزيد و خلال ٢ إلى ٤ ساعات بالنسبة لغليبوريد؛ و ترتبط هذه الأدوية ببروتينات البلازما بشدة، و تملك حجم توزع ظاهري كبير، و لا يتراكم كل من غليميبيريد و غليبيزيد في البلازما بالإعطاء المتكرر؛ و تستقلب أدوية سلفونيل يوريا بشكل عام في الكبد، و يعطي كل من غليبيزيد و غليبوريد مستقلبات غير فعالة أو ذات فعالية ضعيفة جداً بينما يستقلب غليميبيريد بشكل كامل إلى مستقلب فعال و الذي يستقلب بدوره إلى مستقلب غير فعال، و يطرح غليبيزيد بشكل أساسي في البول بينما يطرح غليبوريد في البول و الصفراء بشكل متساوي، أما غليميبيريد فيطرح ٦٠% من الجرعة في البول و ٤٠% منها في البراز. و يستمر التأثير الخافض لسكر الدم لهذه الأدوية حتى ٢٤ ساعة، و يوضح الجدول (٢) بعض الحرائك الدوائية لكل من غليميبيريد، غليبيزيد و غليبوريد (٨، ١٠، ١٢ – ١٥).

الجدول (٢) بعض الحرائك الدوائية لكل من غليميبيريد Glimepiride، غليبيزيد Glipizide و غليبوريد Glyburide

الحرائك الدوائية	غليميبيريد Glimepiride	غليبيزيد Glipizide	غليبوريد Glyburide
الارتباط ببروتينات البلازما	أكثر من ٩٩.٥%	٩٨% - ٩٩%	٩٩%
العمر النصفي	٩ ساعات	٢ – ٤ ساعات	١٠ ساعات
حجم التوزع	٨.٨ ليتر	١١ ليتر	٠.١٣ – ٠.٢٠ كغ/ليتر
التصفية	٤٧.٨ مل/دقيقة	٣٣ – ٥٢ مل/دقيقة	حوالي ١٠٠ مل/دقيقة

٢-١-٧- الجرعة و طريقة الإعطاء:

- *غليميبيريد:* يعطى غليميبريد بجرعة ابتدائية ١ ملغ أو ٢ ملغ مرة يومياً، و يمكن زيادة جرعته تدريجياً و ذلك اعتماداً على استجابة المريض بمعدل ١ ملغ أو ٢ ملغ كل أسبوع أو أسبوعين، و تبلغ الجرعة اليومية العظمى من غليميبيريد ٨ ملغ، و يتم تناوله عادة مع الفطور.
- *غليبيزيد:* تتراوح الجرعة الابتدائية بين ٢.٥ إلى ٥ ملغ يومياً، تعطى كجرعة واحدة قبل الفطور بمدة ٣٠ دقيقة، و يمكن ضبط الجرعة بفواصل عدة أيام بمعدل ٢.٥ إلى ٥ ملغ يومياً، و تبلغ الجرعة اليومية العظمى من غليبيزيد ٢٠ ملغ، و تقسم الجرعات أكبر من ١٥ ملغ يومياً إلى جرعتين منفصلتين تعطى قبل وجبات الطعام.
- *غليبوريد:* تتراوح الجرعة الابتدائية بين ٢.٥ إلى ٥ ملغ يومياً، تعطى مع الفطور، و تضبط كل ٧ أيام بمعدل ٢.٥ إلى ٥ ملغ يومياً حتى الوصول إلى ١٥ ملغ يومياً، و تقسم الجرعات أكبر من ١٠ ملغ يومياً إلى جرعتين منفصلتين [٨].

٢-١-٨- الخصائص الفيزيائية و الكيميائية:

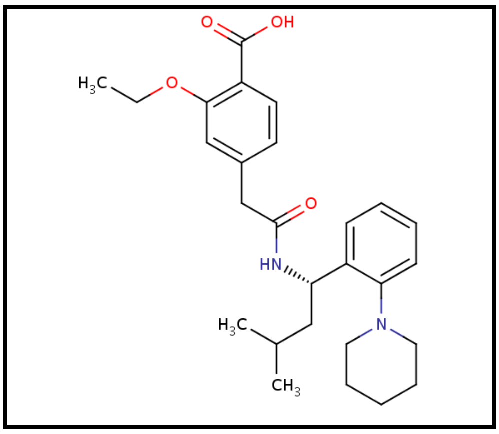
تعتبر جميع أدوية سلفونيل يوريا حموض عضوية ضعيفة و تتراوح قيم pKa لها من ٥ إلى ٦، و تتشرد بشكل كبير في قيم الباهاء pH الفيزيولوجية [١٠، ١٦]. و يلخص الجدول (٣) بعض الخصائص الفيزيائية والكيميائية لكل من غليميبيريد، غليبيزيد و غليبوريد.

الجدول (٣) بعض الخصائص الفيزيائية والكيميائية لكل من غليميبيريد Glimepiride، غليبيزيد Glipizide و غليبوريد Glyburide

الخصائص	غليميبيريد Glimepiride	غليبيزيد Glipizide	غليبوريد Glyburide
الوصف	مسحوق أبيض [١٧]	مسحوق بللوري أبيض [١٧]	مسحوق بللوري أبيض [١٨]
الذوبانية	غير ذواب في الماء؛ شحيح الذوبان في الميتانول؛ قليل الذوبان في ميتيلين كلورايد؛ ذواب في دي ميتيل فورماميد [١٧]	غير ذواب في الماء و في الكحول ٩٠%؛ شحيح الذوبان جداً في ميتيلين كلورايد و في الأسيتون؛ ذواب بسهولة في دي ميتيل فورماميد؛ ذواب في محلول هيدروكسيد صوديوم 0.1N [١٧]	غير ذواب في الماء؛ شحيح الذوبان في الميتانول و في الكحول؛ قليل الذوبان في ميتيلين كلورايد [١٨]
الوزن الجزيئي	٤٩٠.٦٢ [١٧]	٤٤٥.٥٤ [١٧]	٤٩٤.٠ [١٨]
درجة الانصهار	حوالي ٢٠٧°م [١٥]	حوالي ٢٠٥°م [١٥]	١٦٩°م - ١٧٤°م [١٨]
ثابتة التفارق pKa	٦.٢ [١٥]	٥.٩ [١٣]	٥.٣ [١٥]
BCS class	II [١٩]	II [٢٠]	II [٢١]

٢-٢- ريباغلينيد Repaglinide :

٢-٢-١- البنية و علاقتها بالتأثير:



الشكل (٢) البنية الكيميائية لريباغلينيد Repaglinide

ينتمي ريباغلينيد إلى مجموعة مغليتينيدات Meglitinides و هي من مدرات إفراز الأنسولين غير سلفونيل يوريا Nonsulfonylurea Insulin Secretagogues، و يعتبر ريباغلينيد مشتق من الجزء غير سلفونيل يوريا لغليبوريد (الشكل (٢))، حيث أظهرت دراسات علاقة البنية بالتأثير لغليبوريد أن الجزء غير سلفونيل يوريا منه يحفز إفراز الأنسولين، كذلك يحتوي ريباغلينيد في بنيته جزء مشتق من حمض الساليسيليك، و الذي يعرف أيضاً بتأثيره الخافض لمستويات سكر الدم المرتفعة [١٥، ١٦].

٢-٢-٢- آلية التأثير:

يمتلك ريباغلينيد آلية تأثير مشابهة لآلية تأثير أدوية سلفونيل يوريا حيث يرتبط بمستقبلات سلفونيل يوريا SUR فيحصر قنوات البوتاسيوم الحساسة لـ ATP، مما يؤدي بالنهاية إلى إفراز الأنسولين من خلايا بيتا، إضافة إلى امتلاكه تأثيرات أخرى غير بنكرياسية، و يملك ريباغلينيد فعالية تعادل ١٠ أضعاف فعالية غليبوريد عند إعطائه فموياً [١٠].

٢-٢-٣- التأثيرات الجانبية:

يمكن أن يسبب ريباغلينيد تأثيرات جانبية معدية معوية مثل ألم بطني، إسهال، إمساك، إقياء و غثيان، كما يمكن أن يحدث انخفاض خفيف لسكر الدم دون الحد الطبيعي hypoglycaemia و تفاعلات فرط تحسس مثل طفح rashes [٨، ٩].

٢-٢-٤- الاحتياطات:

كما في أدوية سلفونيل يوريا، لا يستخدم ريباغلينيد لمرضى السكري النمط ١، و كذلك يعتبر مضاد استطباب عند مرضى السكري النمط ٢ المصابين بحماض كيتوني أو بإنتان حاد أو حالات شديدة أخرى، و لا يستخدم ريباغلينيد في أمراض الكبد الحادة، و يستعمل بحذر في حالات القصور الكلوي [٩، ٢٢].

٢-٢-٥- التداخلات الدوائية:

يمكن أن تتداخل فعالية ريباغلينيد مع الأدوية التي لها تأثير مستقل على تراكيز سكر الدم، و يمكن أن تغير الأدوية التي تؤثر على إيزوأنزيمات سيتوكروم P450 (CYP2C8 & CYP3A4) في استقلاب ريباغلينيد، و لذلك يمنع الاستخدام المتزامن لجيميفيبروزيل مع ريباغلينيد، حيث أن جيميفيبروزيل يثبط CYP2C8 مما يؤدي إلى انخفاض كبير في تصفية ريباغلينيد و بالتالي يحدث انخفاض شديد لسكر الدم [٨].

٢-٢-٦- الحرائك الدوائية:

يملك ريباغلينيد فترة بدء تأثير سريعة، و فترة تأثير قصيرة مقارنة مع الأدوية الأخرى الخافضة لسكر الدم، لذلك يعطى قبل كل وجبة بفترة قصيرة؛ يمتص ريباغلينيد من السبيل المعدي المعوي بسرعة، و تصل التراكيز البلازمية إلى الذروة خلال ساعة واحدة، و يبلغ التوافر الحيوي الوسطي حوالي ٦٠%، و حجم التوزع في طور الثبات بعد إعطائه حقناً وريدياً حوالي ٣١ ليتر، و التصفية الكلية ٣٨ ل/ساعة؛ يرتبط ريباغلينيد ببروتينات البلازما بشدة (أكثر من ٩٨%)، و يملك عمر نصف إطراح بلازمي حوالي ساعة واحدة، و يخضع ريباغلينيد لاستقلاب كبدي كامل إلى مستقلبات غير فعالة، حيث يطرح ٩٠% من الجرعة في البراز، و ٨% من الجرعة يطرح في البول [٨، ٢٢].

٢-٢-٧- الجرعة و طريقة الإعطاء:

تبلغ الجرعة الابتدائية ٠.٥ ملغ يومياً، تعطى قبل الوجبة بمدة ٣٠ دقيقة، و يمكن البدء بجرعة ١ ملغ أو ٢ ملغ عند المرضى الذين تلقوا معالجة خافضة لسكر الدم مسبقة، ثم تضبط الجرعة بفواصل أسبوع إلى أسبوعين حتى الوصول إلى جرعة ٤ ملغ، على ألا تتجاوز الجرعة الكلية ١٦ ملغ يومياً [٨].

٢-٢-٨- الخصائص الفيزيائية و الكيميائية:

ريباغلينيد عبارة عن مسحوق أبيض، عديم الانحلال في الماء و ينحل بسهولة في الميتانول و ميتيلين كلورايد. يبلغ وزن ريباغلينيد الجزيئي ٤٥٢.٦ [١٨] و تتراوح درجة انصهاره بين ١٣٢° إلى ١٣٦°م [١٧]، و قيمة pKa له في الوسط الحمضي ٣.٩ و في الوسط القلوي ٦.٠ [٢٣] و يعتبر مركب حمضي ضعيف و تزداد انحلاليته في قيم pH العالية [٢٤]؛ و يصنف ريباغلينيد من الفئة II حسب BCS [٢٥].

٣- الاختبارات المطبقة لمراقبة جودة الأقراص

٣-١- الأقراص Tablets:

الأقراص هي أشكال صيدلانية صلبة يحتوي كل منها على جرعة واحدة من مادة فعالة أو أكثر، و تختلف كمية المادة الفعالة المتواجدة في القرص بحسب فعالية المادة الفعالة و بحسب التأثيرات الدوائية المطلوبة و يمكن أن تكون منخفضة حتى عدة ميكروغرامات.

و بشكل عام تحضر الأقراص بضغط كميات متساوية من جزيئات تتكون من المواد الفعالة مع أو بدون سواغات مثل ممددات diluents، عوامل رابطة binders، عوامل مفتتة disintegrating agents، عوامل مزلقة lubricants، مواد لتعديل سلوك المستحضر في السبيل الهضمي، مواد ملونة و منكهة، و في حال كانت الأقراص ملبسة فإنها تحوي أيضاً سواغات للتلبيس مثل متماثرات polyols، صموغ gums، عوامل ملدنة plasticisers، شموع waxes، سكريات sugars؛ و تصنع الأقراص بثلاثة طرق عامة هي التحثير الرطب، التحثير الجاف و الضغط المباشر.

و يوجد العديد من أنواع الأقراص المعدة للاستخدام الفموي و تشمل: أقراص غير ملبسة uncoated؛ أقراص ملبسة coated (بسكر أو بفيلم)؛ أقراص ملبسة معوياً أو المقاومة للمعدة gastro-resistant؛ أقراص ذات إطلاق معدل modified-release و تقسم إلى إطلاق متأخر delayed-release، إطلاق مضبط pulsatile-release، طويل الأمد prolonged-release؛ أقراص فوارة effervescent؛ أقراص ذوابة (تذاب في الماء قبل استخدامها) soluble؛ أقراص قابلة للبعثرة dispersible (تبعثر في الماء قبل استخدامها)؛ أقراص قابلة للمضغ chewable؛ أقراص قابلة للبعثرة فموياً orodispersible (أقراص معدة لتوضع في الفم حيث تتبعثر قبل بلعها)؛ أقراص للاستعمال في الفم Tablets for use in the mouth [١٧، ٢٦-٢٨].

٣-٢- مشاكل تصنيع الأقراص منخفضة الجرعة [٢٨ - ٣١]:

يخلق وجود المواد الفعالة بكميات قليلة جداً ضمن القرص الواحد في المستحضرات منخفضة الجرعة العديد من التحديات في صياغة و تصنيع هذه المستحضرات إضافة إلى المشاكل الاعتيادية أثناء صياغة و تصنيع الأقراص بشكل عام، و من أهم هذه التحديات و المشاكل:

أ- صعوبة تحقيق محتوى متجانس من المواد الفعالة ما بين الأقراص، فوجود المواد الفعالة ضمن كمية كبيرة نسبياً من السواغات يشكل صعوبة في ضمان التوزع المتجانس لها ضمن هذه السواغات خلال جميع مراحل التصنيع، حيث يوجد عدة مصادر و عمليات أثناء التصنيع يمكن أن تؤدي إلى عدم توزع

متجانس تشمل الخلط غير المناسب للمزائج الأولية، عملية التحثير أو العمليات التصنيعية التي يمكن أن تؤدي إلى تشكل تكتل و تجمع المادة الفعالة في مكان واحد، انفصال المواد الفعالة عن سواغاتها أثناء النقل و الضغط، أو تباين وزن الأقراص .... الخ.

ب- انخفاض كمية المواد الفعالة في القرص الواحد عن المحتوى المعنون نتيجة لضياع المادة أثناء عمليات التصنيع المختلفة مثل نقل المادة و عمليات التجفيف، أو نتيجة التصاق المادة على سطوح الآلات أو التخرب الكيميائي للمادة أثناء التصنيع، و الذي يشكل مهما كانت نسبة الضياع قليلة انخفاض ذو معنى بسبب تواجد المادة الفعالة أصلاً بكميات قليلة.

ت- عدم ثبات المستحضرات العائد لعدم التوافق في صيغة المستحضر لوجود كمية كبيرة من المواد غير الفعالة نسبة إلى المواد الفعالة.

ث- عدم الثبات الكيميائي للمواد الفعالة حيث أن هذه المواد تكون ناعمة جداً لضمان توزعها المتجانس و عدم تكتلها في مكان واحد و بالتالي تكون بتماس أكبر مع السواغات، الرطوبة و المعدات التصنيعية.

٣-٣- الاختبارات المطبقة على الأقراص لمراقبة جودتها و أدائها:

تطبق مخابر رقابة الشركات المصنعة مجموعة من الاختبارات على الأقراص بهدف مراقبة جودتها أثناء التصنيع و قبل طرحها، و كذلك يمكن تطبيق بعض هذه الاختبارات عند دراسة تكافؤ المستحضرات الجنيسة مع المستحضرات حاملة براءة التصنيع، و تذكر دساتير الأدوية العالمية طريقة تطبيق هذه الاختبارات،

و تشمل الاختبارات المطبقة على الشكل النهائي: اختبار المظهر الخارجي، تجانس الوزن، القوة الميكانيكية (القساوة و الهشاشة)، التفتت، الذوبان، موحودية الوحدات الجرعية، ختم البلستر، الإطلاق [٢٧].

و يعتبر اختباري مقايسة و موحودية محتوى المواد الفعالة بالنسبة للأقراص منخفضة الجرعة من أهم الاختبارات المطبقة لمراقبة جودتها لارتباط الكمية المتواجدة من المواد الفعالة ضمن الأقراص ذات الجرعات المنخفضة بشكل مباشر بفعالية و أمان المستحضر الدوائي [٢٨].

و تنفذ بعض هذه الاختبارات بالشكل التالي:

٣-٣-١- اختبار تجانس الوزن Uniformity of Weight:

يجرى هذا الاختبار لضمان عدم اختلاف أوزان الأقراص بشكل يؤدي إلى اختلاف محتوى المادة الفعالة فيما بينها، و يطبق بوزن ٢٠ قرص مأخوذ بشكل عشوائي، و حساب الوزن الوسطي لها،

و حتى يقبل الاختبار يجب أن لا ينحرف وزن أكثر من قرصين عن الوزن الوسطي بأكثر من نسبة الانحراف المحددة في الجدول (٤) و ألا ينحرف وزن أي قرص بأكثر من ضعف هذه النسبة [١٨].

الجدول (٤) نسبة الانحراف بحسب الوزن الوسطي في اختبار تجانس الوزن

الشكل الصيدلاني	الوزن الوسطي	نسبة الانحراف
الأقراص غير الملبسة و الأقراص الملبسة بفيلم	≤ ٨٠ ملغ	١٠ %
	٨٠ ملغ - ٢٥٠ ملغ	٧.٥ %
	≥٢٥٠ ملغ	٥ %

٣-٣-٢- اختبار التفتت Disintegration:

و هو اختبار يجرى لأغلب أنواع الأقراص، و يمكن أن تختلف طريقته و حدود القبول بحسب نوع الأقراص، و يحدد فيه الزمن الذي يتفتت خلاله القرص ضمن وسط محدد، الذي يمكن أن يكون ماء أو وسط يحدد في الأفرودة في درجة حرارة ٣٧°م، و يجرى باستخدام جهاز خاص له سلة معدنية تتكون من ٦ أسطوانات للأقراص التي لا يزيد طولها عن ١٨ ملم أو تتكون من ٣ أسطوانات للأقراص الأكبر، يوضع ضمن كل أسطوانة قرص، و يمكن أن يوضع فوقه ثقل معين disk.

يجرى الاختبار بالنسبة للأقراص غير الملبسة على ٦ أقراص، و في نهاية الوقت المحدد، ترفع السلة من السائل، حيث يجب أن تتفتت جميع الأقراص بشكل كامل، و إذا لم يتفتت قرص أو قرصين بشكل كامل، يعاد الاختبار على ١٢ قرص إضافي، و يعتبر الاختبار مقبول إذا تفتت ما لا يقل عن ١٦ قرص من مجموع ١٨ قرص. و بالنسبة الأقراص الكبيرة يطبق الاختبار على ٦ أقراص و حتى يقبل الاختبار يجب أن تتفتت الأقراص الست. و بشكل عام تكون فترة الاختبار ١٥ دقيقة بالنسبة للأقراص غير الملبسة و ٣٠ دقيقة للأقراص الملبسة بفلم إلا إذا ذكر غير ذلك في الأفرودة [١٧، ١٨، ٢٧].

٣-٣-٣- اختبار موحودية الوحدات الجرعية Uniformity of Dosage Units [١٧]:

يجرى اختبار موحودية الوحدات الجرعية لضمان تجانس كمية المادة الفعالة بين أقراص الوجبة الواحدة، و يطبق بطريقة موحودية المحتوى Content uniformity أو اختلاف الوزن Weight (mass) variation، و يعتمد ذلك على الشكل الصيدلاني و المحتوى المعنون من المادة الفعالة في القرص و كذلك نسبة المادة الفعالة بالنسبة لكتلة القرص، فبالنسبة للأقراص غير الملبسة و الأقراص الملبسة بفيلم يطبق اختبار موحودية المحتوى على الأقراص الحاوية على مادة دوائية بكمية أقل من ٢٥ ملغ، أو إذا كانت كميتها تشكل أقل من ٢٥% من وزن القرص، أما اختلاف الوزن فيطبق على الأقراص الحاوية على مادة دوائية بكمية ٢٥ ملغ أو أكثر، و تشكل ٢٥% أو أكثر من وزن القرص.

أ- موحودية المحتوى Content uniformity:

يطبق هذا الاختبار بمقايسة محتوى المادة الدوائية أولاً في كل قرص من ١٠ أقراص، و حساب قيمة القبول (AV) بالصيغة التالية:

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

حيث أن: X هي متوسط محتوى الأقراص من المادة الفعالة معبر عنها كنسبة مئوية من المحتوى المعنون؛ M هي قيمة مرجعية تعتمد قيمتها على قيمة X بحيث إذا كانت ٩٨.٥% <X< ١٠١.٥% كانت $X = M$ و إذا كانت X< ٩٨.٥% كانت M = ٩٨.٥% أما إذا كانت X> ١٠١.٥% كانت M = ١٠١.٥%؛ k هو ثابت قبول تعتمد قيمته على عدد الوحدات المختبرة بحيث إذا كان عدد الوحدات المختبرة ١٠ يكون k = ٢.٤ أما إذا كان عدد الوحدات المختبرة ٣٠ يكون k = ٢.٠؛ s هو الانحراف المعياري لمحتوى الأقراص من المادة الفعالة.

ب- *تباين الوزن Weight (mass) variation:*

يطبق هذا الاختبار أولاً بوزن كل قرص من ١٠ أقراص، و حساب محتوى المادة الدوائية في كل قرص، معبر عنها كنسبة مئوية من المحتوى المعنون، باستخدام وزن القرص و نتيجة المقايسة و متوسط أوزان الأقراص المختبرة بالعلاقة التالية:

$$x_i = w_i \times \frac{A}{W}$$

حيث أن: w_1، w_2، ....، w_n هي أوزان الأقراص المختبرة؛ A هو محتوى المادة الدوائية (كنسبة مئوية من المحتوى المعنون) المحدد من اختبار المقايسة؛ W هو متوسط أوزان الأقراص المختبرة.

ثم حساب قيمة القبول كما هو مذكور في اختبار موحودية المحتوى.

يعتبر الاختبار مقبول إذا كانت قيمة القبول لأول ١٠ أقراص مختبرة أقل أو تساوي L1 حيث أن قيمة L1 هي ١٥% (ما لم يذكر غير ذلك في الأفرودة)؛ أما إذا كانت قيمة القبول أكبر من L1، فيختبر ٢٠ قرص إضافي و تحسب قيمة القبول، و عندها يعتبر الاختبار مقبول إذا كانت قيمة القبول النهائية لـ ٣٠ قرص أقل أو تساوي L1%، و إذا كان محتوى أي قرص لا يقل عن M(1 – L2*0.01) ولا يزيد عن M(1 + L2*0.01) حيث أن قيمة L2 هي ٢٥% (ما لم يذكر غير ذلك في الأفرودة).

٣-٣-٤- اختبار موحودية المحتوى Uniformity of Content:

يطبق هذا الاختبار بحسب دستور الأدوية البريطاني BP 2012 على الأقراص الحاوية على مادة فعالة بكمية أقل من ٢ ملغ أو إذا كانت تشكل أقل من ٢% من وزن القرص، و يعتمد على مقايسة محتوى المادة الفعالة في عدد من الأقراص، حيث يحدد أولاً محتوى المادة الفعالة في كل قرص من ١٠ أقراص مأخوذة عشوائياً، و يعتبر الاختبار مقبول إذا كان محتوى كل قرص يتراوح بين ٨٥% و ١١٥% من المحتوى الوسطي، و يعتبر غير مقبول إذا كان محتوى أكثر من قرص واحد خارج هذه الحدود أو إذا كان محتوى قرص واحد خارج الحدود من ٧٥% إلى ١٢٥% من المحتوى الوسطي، أما إذا كان محتوى قرص واحد خارج الحدود من ٨٥% إلى ١١٥% و لكن ضمن الحدود من ٧٥% إلى ١٢٥%، يحدد محتوى كل قرص من ٢٠ قرص إضافي مأخوذ بشكل عشوائي، و عندها يعتبر الاختبار مقبول إذا كان محتوى ما لا

يزيد عن قرص واحد من ٣٠ قرص خارج الحدود من ٨٥% إلى ١١٥% من المحتوى الوسطي و لا يوجد أي قرص محتواه خارج الحدود من ٧٥% إلى ١٢٥% من المحتوى الوسطي [١٨، ٢٦].

٣-٣-٥- اختبار الذوبان Dissolution:

يعتمد امتصاص الدواء من الأشكال الصيدلانية الصلبة بعد إيتائها فموياً على تحرر المادة الدوائية من المستحضر، ذوبانية المادة الدوائية ضمن الشروط الفيزيولوجية و نفوذيتها عبر السبيل المعدي المعوي [٣٢]، و من هنا تأتي أهمية اختبار الذوبان حيث يجب أن يذوب المستحضر الدوائي أولاً حتى تمتص المادة الفعالة و تصل إلى الدوران [٣٣]، لذلك يلعب اختبار الذوبان دوراً هاماً في الصناعة الصيدلانية بما فيها صناعة المستحضرات الجنيسة، كأداة هامة لتوصيف الجودة الصيدلانية البيولوجية للمستحضر الدوائي في مراحل مختلفة من دورة حياته [٣٤]:

أ- يشكل اختبار الذوبان في الزجاج دليل أثناء تطوير المستحضر و وضع صيغ جديدة، حيث أنه في المراحل المبكرة من تطوير المستحضر يدعم الاختيار بين صيغ مختلفة و التي ستخضع لتطوير آخر و خاصة في أشكال الإيتاء ذات الإطلاق المعدل أو المضبط، كذلك يستخدم لتحديد عوامل صياغة المستحضر المؤثرة على التوافر الحيوي للدواء [٣٢، ٣٤ - ٣٦].

ب- بعد تحديد تركيب و طريقة تصنيع المستحضر الدوائي، يشكل اختبار الذوبان أداة لضبط و ضمان جودة المستحضر و ذلك بمراقبة و تقييم الجودة من وجبة إلى وجبة، و يعتبر كمتطلب لتحرير الوجبة Batch، و يمكن أن يكون اختبار الذوبان المستخدم كاختبار مراقبة جودة الوجبة بنقطة زمنية واحدة أو اختبار بنقطتين زمنيتين و ذلك لأنواع معينة من المستحضرات الدوائية مثل المستحضرات الدوائية ضعيفة الذوبانية في الماء أو بطيئة الذوبان [٣٢، ٣٦، ٣٧].

ت- تستخدم نتائج اختبار الذوبان في الزجاج لاختبار مواصفات إطلاق الشكل الصيدلاني أثناء التخزين للتأكد من ثبات معدل الإطلاق، و أثناء دراسات الثبات يكون اختبار الذوبان من الاختبارات التي يتم مراقبتها، و يعتبر الفشل في تحقيق متطلبات اختبار الذوبان لـ ١٢ وحدة جرعية، من التغييرات الهامة أثناء إجراء هذه الدراسات [٣٥، ٣٨] التي تتطلب إعادة تقييم لحفظ المستحضر.

ج- يستخدم اختبار الذوبان في الزجاج لضمان استمرار جودة و أداء المستحضر بعد تغييرات معينة، مثل التغييرات في صياغة المستحضر، عملية التصنيع، موقع التصنيع و زيادة حجم الوجبة، و يعتبر أداة لتقييم الحاجة لإجراء دراسات تكافؤ حيوي بعد إجراء مثل هذه التغييرات، حيث يعتبر مؤشراً على عدم التكافؤ الحيوي [٣٢، ٣٧].

ح- يعتبر اختبار الذوبان في الزجاج متمماً لدراسات التكافؤ الحيوي كأساس لاختيار الوجبات المناسبة للدراسة في الأحياء [٣٦].

خ- يمكن الاعتماد على اختبار الذوبان في حالات معينة لاستبدال دراسة التكافؤ في الأحياء بدراسة التكافؤ في الزجاج، و في هذا النمط من الاختبار يتم إنشاء مرتسمات الذوبان [٣٢، ٣٦].

٣-٣-٥-١ - مكونات اختبار الذوبان (١٧، ١٨، ٣٢، ٣٩).

أ- **الجهاز Apparatus:** يوجد عدة أنماط من أجهزة اختبار الذوبان و أكثر هذه الأجهزة استخداماً هي جهاز السلة (جهاز I) و جهاز المجداف (جهاز II)، و التي تستخدم لأشكال الإيتاء الصلبة متضمنة المستحضرات ذات الإطلاق الفوري و المعدل Immediate & Modified release.

ب- **وسط الذوبان Dissolution Medium:** و يعتمد اختيار وسط الذوبان على الهدف من اختبار الذوبان، على الخواص الكيميائية و الفيزيائية للمادة الدوائية و للمستحضر الدوائي مثل الذوبانية، ثبات محلول الدواء، آلية الإطلاق (فوري، متأخر أو معدل) و معدل التفتت، و كذلك يعتمد على الشروط التي يمكن أن يتعرض لها الشكل الصيدلاني بعد الإعطاء الفموي؛ و تتضمن أوساط الذوبان الأكثر شيوعاً حمض هيدروكلورايد الممدد، الدارئات في مجال الباهاء pH الفيزيولوجي من ١.٢ حتى ٧.٥، السائل المشابه للوسط المعدي SGF (و يمكن استخدام وسط ذوبان ذي pH 6.8 لمشابتهه) أو الوسط المعوي SIF مع أو بدون إنزيمات (و يمكن استخدام وسط ذوبان ذي pH 1.2 لمشابهته)، الماء و العوامل الفعالة على السطح (مع أو بدون حموض أو دارئات) مثل بولي سوربات ٨٠، صوديوم لوريل سلفات و أملاح الصفراء (للمستحضرات الدوائية غير الذوابة أو قليلة الذوبان في الماء)؛ و من أوساط الذوبان أيضاً Biorelevant medium و هو وسط متعلق بأداء الوحدة الجرعية في الأحياء، و تستخدم هذه الأوساط لإثبات وجود ارتباط في الزجاج/في الأحياء IVIVC أثناء تطوير صياغة المستحضر و لتقييم تأثيرات الطعام المحتملة و هي غير معدة لأغراض الرقابة الدوائية؛ و يجب أن تجرى جميع اختبارات الذوبان لأشكال الإيتاء ذات الإطلاق الفوري في درجة حرارة ٣٧° ± ٠.٥°، و يجب ضبط باهاء pH الوسط بحيث تكون ضمن ± ٠.٠٥ وحدة من القيمة المحددة.

ت- **حجم الوسط Media volume:** يتراوح حجم الوسط المستخدام من ٥٠٠ مل إلى ١٠٠٠ مل، و الحجم الأكثر شيوعاً هو ٩٠٠ مل، و يمكن استخدام حجوم أعلى ٢ - ٤ ليتر أو أقل مثل ١٠٠ مل، و يفضل في اختبار الذوبان تحقيق شروط الغمر Sink conditions، حيث تعكس عندها النتائج خواص الشكل الصيدلاني بدقة أكبر، و يتحقق ذلك باستخدام حجم وسط يساوي على الأقل ثلاثة أضعاف الحجم المطلوب لتشكيل محلول مشبع من المادة الدوائية؛ و أثناء الاختبار يوضع الحجم المحدد بحدود سماحية ± ١%.

ث- **سرعة الدوران Agitation:** سرعة الدوران الشائعة هي ٥٠ - ١٠٠ دورة في الدقيقة باستخدام طريقة السلة، أما بطريقة المجداف فسرعة الدوران الشائعة هي ٥٠ - ٧٥ دورة في الدقيقة.

ج- **الاعتيان Sampling:** و يمكن أن يكون يدوي باستخدام محاقن بلاستيكية أو زجاجية، و يمكن أن يكون آلي. أثناء الاختبار تسحب العينة من المنطقة المتوسطة بين سطح وسط الذوبان و قمة السلة الدائرية أو المجداف، بما لا يقل عن ١ سم من جدار الوعاء؛ و عند وجود أزمنة اعتيان متكررة،

تعوض الحجوم المسحوبة للتحليل بحجوم مساوية من وسط الذوبان درجة حرارته ٣٧°، و ذلك في أزمنة الاعتيان المحددة بمجال ± ٢%.

ح- **المراشح و التثفيل Filtration and Centrifugation:** بعد سحب العينات في الأزمنة المحددة، ترشح العينات المسحوبة لمنع جزيئات الدواء غير الذائبة من دخول العينة التحليلية و الذوبان الإضافي، كذلك يزيل الترشيح السواغات غير الذائبة التي يمكن أن تسبب عكر turbidity، و في حالة المركبات التي تدمص على كل المراشح الشائعة يمكن تثفيل العينات.

خ- **مقايسة النتائج Assay:** أكثر الطرائق شيوعاً لمقايسة محتوى المادة الذائبة هي التعيين بمقياس الطيف الضوئي UV أو باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجاز HPLC.

٣-٣-٥-٢- *انشاء و مقارنة مرتسمات الذوبان Dissolution Profile:*

أ- **إنشاء مرتسمات الذوبان:** يستخدم لإنشاء مرتسمات ذوبان بهدف مقارنتها ١٢ وحدة جرعية على الأقل من كل من المستحضر الجنيس و المرجعي، و يطبق على المستحضرين نفس شروط الاختبار بنفس أزمنة الاعتيان، و التي تكون ٣ نقاط زمنية على الأقل (باستثناء نقطة الصفر) بحيث تؤخذ نقطة اعتيان واحدة بعد الوصول إلى ذوبان ٨٥% من المستحضرات. و في حال كان المستحضر الجنيس والمرجعي ذواب بشكل سريع جداً، أي أكثر من ٨٥% يذوب خلال ١٥ دقيقة أو أقل، تعتبر مقارنة المرتسمات غير ضرورية، أي تعتبر المرتسمات متماثلة دون تقييمات رياضية [٣٢، ٤٠، ٤١].

ب- **مقارنة مرتسمات الذوبان:** يوجد العديد من الطرائق المستخدمة لمقارنة مرتسمات الذوبان، إحدى هذه الطرائق هي حساب عامل التشابه similarity factor (f2) و الذي يعتبر الأكثر ملائمة لمقارنة مرتسم الذوبان عند وجود ثلاث أو أربع نقط زمنية للذوبان أو أكثر، و يحسب بتطبيق العلاقة التالية:

$$f_2 = 50 \times \log\left\{\left[1 + \left(1/n\right)\sum_{t=1}^{n}(Rt - Tt)^2\right]^{-0.5} \times 100\right\}$$

و تعتبر المنحنيات متشابهة إذا كانت قيمة f2 تتراوح بين ٥٠ إلى ١٠٠، و يشترط لاستخدام عامل التشابه بأخذ القيم الوسطية بأن لا يزيد الانحراف المعياري النسبي RSD% في النقطة الزمنية الأولى من مرتسم الذوبان عن ٢٠%، وفي النقاط الزمنية الأخرى عن ١٠% [٣٢، ٤٢].

٤- الأدوية الجنيسة و التكافؤ الحيوي

٤-١- الأدوية الجنيسة Generic products:

المستحضر الجنيس Generic product هو مستحضر صيدلاني معد ليكون قابل للتبديل interchangeable مع المستحضر الأصلي Brand، يحتوي نفس المواد الفعالة بنفس الكميات مصاغة ضمن نفس الشكل الصيدلاني و يماثله في طريقة الإعطاء، الهدف من الاستعمال و خاصيات الأداء بما فيها مواصفات الذوبان، أي أن يكون المستحضر الجنيس مكافئ صيدلانياً Pharmaceutical equivalent للمستحضر الأصلي. و يجب أن تلبي المستحضرات الجنيسة متطلبات دساتير الأدوية، و أن تطابق نفس معايير الجودة، الفعالية و الأمان المطلوبة للمستحضر الأصلي. و يمتد مفهوم قابلية التبديل ليشمل إضافة إلى الشكل الصيدلاني، كلاً من الاستطبابات، تعليمات الاستعمال و حتى مواصفات التعبئة عندما تكون مهمة بالنسبة للثبات و العمر على الرف. و في حال وجود أكثر من مستحضر جنيس لنفس المستحضر الأصلي، يطلب قابلية التبديل فيما بينها عند وجود احتمال أن يبدل المريض من اسم تجاري لآخر. و لا يتطلب عند تصنيع المستحضرات الجنيسة إجراء تجارب على الحيوانات و تجارب سريرية على البشر لإثبات الأمان و الفعالية، و لكن يتطلب لإثبات مشابهة المستحضر الجنيس للمستحضر الأصلي في الأمان و الفعالية أن يكون مكافئاً حيوياً له bioequivalent، أي ألا يوجد اختلاف ذو معنى في معدل و مدى تواجد المادة الفعالة في موقع تأثير الدواء عند إعطائهما بنفس الجرعة المولية ضمن ظروف متشابهة في دراسة مناسبة. لذلك تعتبر دراسات التكافؤ الحيوي لمستحضر جنيس مع مستحضر مرجعي شرط أساسي لترخيص الأدوية الجنيسة، و بإثبات التكافؤ الحيوي Bioequivalence إضافة للتكافؤ الصيدلاني Pharmaceutical equivalence يتم ضمان التكافؤ العلاجي Therapeutic equivalence للمستحضر الجنيس مع المستحضر الأصلي المثبت أمانه و فعاليته [٣٥، ٣٧، ٤٠].

٤-٢- التكافؤ الحيوي Bioequivalence:

يمكن إثبات التكافؤ الحيوي بإحدى الطرائق التالية:

أ- دراسات الحركية الدوائية Pharmacokinetic Studies:

غالباً ما يعتمد على هذه الدراسات لإثبات التكافؤ الحيوي، و يتم فيها مقايسة المادة الدوائية الفعالة أو واحد أو أكثر من المستقلبات في سائل بيولوجي متاح مثل البلازما، الدم أو البول، و تستخدم منحنيات التركيز - الزمن لحساب معالم الحركية الدوائية مثل AUC و Cmax، و بمقارنة هذه المقاييس للمستحضرين بحدود قبول معينة يتم التأكد من التكافؤ الحيوي [٣٥، ٣٧، ٤٠].

ب- *دراسات الديناميكية الدوائية* **Pharmacodynamic studies**:

لا يفضل الاعتماد على هذه الدراسات لمستحضرات الإيتاء الفموي و في حال إمكانية استخدام دراسات الحركية الدوائية لإثبات التكافؤ، و لكن في الحالات التي لا يمكن الاعتماد فيها على دراسات الحركية الدوائية كعدم إمكانية مقايسة الدواء أو مستقلباته في الدم أو البول بدقة و حساسية كافية، يمكن تطبيق دراسات الديناميكية الدوائية [٣٥، ٣٧].

ت- *الدراسات السريرية المقارنة* **Comparative clinical studies**:

تطبق هذه الدراسات عند عدم إمكانية إثبات التكافؤ الحيوي بدراسات الحركية الدوائية أو الديناميكية الدوائية [٣٧].

ث- *اختبارات مقارنة الذوبان في الزجاج* **Comparative In vitro dissolution tests**:

يمكن في حالات معينة إثبات التكافؤ الحيوي باستخدام اختبارات في الزجاج لبعض المستحضرات، و ذلك لأشكال الإيتاء الفموي الصلبة الحاوية مواد صيدلانية فعالة بخواص مناسبة اعتماداً على نظام التصنيف الصيدلاني البيولوجي BCS، و يطلب في هذه الدراسات تشابه مرتسمات الذوبان في الزجاج [٣٧، ٤٠].

٤-٣- نظام التصنيف الصيدلاني البيولوجي Biopharmaceutics Classification System:

يقوم هذا النظام بتصنيف المواد الدوائية اعتماداً على ذوبانيتها في الماء و نفوذيتها المعوية، إضافة إلى خواص ذوبان المستحضر الدوائي، و بذلك يحدد BCS العوامل الرئيسية الثلاثة التي تحكم معدل ومقدار امتصاص الدواء من أشكال الإيتاء الصلبة ذات الإطلاق الفوري [٤١].

أ- *ذوبانية المادة الدوائية* **Solubility**:

تحدد ذوبانية المادة الدوائية بتحديد مرتسم الذوبانية بدرجة حرارة ٣٧° ± ١° م في أوساط مائية بقيم باهاء pH تتراوح من ١ إلى ٧.٥ بحسب FDA و من ١.٢ إلى ٦.٨ بحسب WHO، و تعتبر المادة الدوائية عالية الذوبانية إذا كانت الجرعة الأعلى من الدواء ذوابة في ٢٥٠ مل أو أقل في مجال قيم الباهاء pH المدروس [٤٠، ٤١].

ب- *نفوذية المادة الدوائية* **Permeability**:

تعتبر المادة الدوائية عالية النفوذية إذا كان مقدار الامتصاص عند الانسان ٩٠% أو أكثر من الجرعة المعطاة بحسب FDA و ٨٥% أو أكثر من الجرعة المعطاة بحسب WHO [٤٠، ٤١].

ت- *ذوبان المستحضر الدوائي* **Dissolution**:

يعتبر المستحضر سريع الذوبان جداً very rapidly dissolving عندما يذوب ما لا يقل عن ٨٥% من الكمية المعنونة من المادة الدوائية خلال ١٥ دقيقة أو أقل، و يعتبر سريع الذوبان عندما يذوب ما لا يقل عن ٨٥% من الكمية المعنونة من المادة الدوائية خلال ٣٠ دقيقة، و ذلك باستخدام جهاز المجداف

بسرعة ٧٥ دورة/دقيقة أو جهاز السلة بسرعة ١٠٠ دورة/دقيقة في حجم ٩٠٠ مل أو أقل في كل من الأوساط التالية: (١) محلول HCl ذي pH 1.2 (٢) دارئة pH 4.5 و (٣) دارئة pH 6.8 [٤٠، ٤١].

٤-٤- تصنيف المواد الدوائية بحسب BCS:

وفقاً للعوامل الثلاث المذكورة يصنف BCS المواد الدوائية إلى ٤ فئات و تختلف الخطوة المحددة لامتصاص المادة الدوائية بين هذه الفئات كما هو موضح في الجدول (٥).

إضافة لذلك، يمكن تصنيف أشكال الإيتاء الفموي الصلبة ذات الإطلاق الفوري بالنسبة لخواص الذوبان بأنها سريعة الذوبان جداً، سريعة أو بطيئة [٤٠، ٤١، ٤٣].

الجدول (٥) تصنيف المواد الدوائية بحسب BCS

الفئة Class	الذوبانية Solubility	النفوذية Permeability	الخطوة المحددة لامتصاص المادة الدوائية Rate-limiting step to drug absorption
I	عالية	عالية	ذوبان المستحضر أو معدل التفريغ المعدي إذا كان ذوبانه سريع جداً
II	قليلة	عالية	ذوبان المستحضر
III	عالية	قليلة	النفوذية
IV	قليلة	قليلة	تبدي مشاكل كثيرة للإيتائها فموياً بشكل فعال

٤-٥- تطبيقات نظام التصنيف الصيدلاني البيولوجي BCS:

يسمح نظام BCS بإمكانية إثبات التكافؤ عن طريق إثبات التكافؤ في الزجاج دون الحاجة إلى اختباره في الأحياء لفئات معينة من المستحضرات الدوائية ذات الإطلاق الفوري، و ذلك بهدف إنقاص دراسات التكافؤ الحيوي في الأحياء، و هو ما يدعى Biowaiver [٣٦، ٤٠].

* و يمكن الاعتماد على التكافؤ في الزجاج كبديل عن التكافؤ في الأحياء (Biowaiver) بالنسبة للمستحضرات الصيدلانية الصلبة الفموية ذات الإطلاق الفوري في الحالات التالية:

أ- عند إجراء تغييرات معينة في مستحضر حاوي على مواد دوائية عالية الذوبانية و عالية النفوذية (من الفئة I) بعد ترخيصه Postapproval Changes، بشرط أن يبقى ذوبان المستحضر سريع بعد التغيير، و أن يبدي المستحضر بعد التغيير مرتسمات ذوبان مشابهة للمستحضر قبل التغيير [٤١].

ب- عندما يكون للمستحضر الدوائي عدة تراكيز جرعية تصنع بنفس طريقة التصنيع و تتكون من نفس المواد بكميات متناسبة طردياً فيما بينها، و إذا كان المستحضر يملك حركية دوائية خطية، يمكن تنفيذ دراسة التكافؤ في الأحياء على أحد التراكيز (و غالباً ما يكون التركيز الأعلى) و عدم تنفيذها للتراكيز الأخرى و الاعتماد على التكافؤ في الزجاج كبديل [٣٧].

ت- المستحضرات الحاوية على مواد دوائية من الفئة I بشرط أن تكون سريعة الذوبان و أن يكون مرتسم الذوبان للمستحضر المدروس مشابه لمرتسم المستحضر المرجعي في وسط ذي pH 1.2، pH 4.5 و pH 6.8 باستخدام طريقة المجداف بسرعة ٧٥ دورة/دقيقة أو طريقة السلة بسرعة ١٠٠ دورة/دقيقة، و في حال كان المستحضر سريع الذوبان جداً، يعتبر المستحضران المدروس و المرجعي متكافئان و مقارنة المرتسمات غير ضرورية [٤٠، ٤١].

ث- المستحضرات الحاوية على مواد فعالة من الفئة III بشرط أن تكون سريعة الذوبان جداً و أن يكون مرتسم الذوبان للمستحضر المدروس مشابه لمرتسم المستحضر المرجعي في وسط ذي pH 1.2، pH 4.5 وpH 6.8 باستخدام طريقة المجداف بسرعة ٧٥ دورة/دقيقة أو طريقة السلة بسرعة ١٠٠ دورة/دقيقة [٣٦، ٤٠، ٤٤].

ج- المستحضرات الحاوية على مواد فعالة عالية الذوبانية في pH 6.8 ولكن ليس في pH 1.2 أو pH 4.5، و عالية النفوذية (أي مادة من الفئة II ذات خواص حمضية ضعيفة) بشرط أن يكون المستحضر سريع الذوبان (أي يذوب ٨٥% أو أكثر خلال ٣٠ دقيقة) في وسط ذي pH 6.8 باستخدام طريقة المجداف بسرعة ٧٥ دورة/دقيقة أو طريقة السلة بسرعة ١٠٠ دورة/دقيقة و أن يبدي المستحضر المدروس مرتسمات ذوبان مماثلة لمرتسمات المستحضر المرجعي في الأوساط (pH 1.2، pH 4.5 و pH 6.8) [٤٠، ٤٤].

و بشكل عام، عند اعتماد Biowaiver يجب أن تقيم السواغات المستخدمة في المستحضر الجنيس بالنسبة لاحتمال تأثيرها على التوافر الحيوي، و يفضل أن تستخدم نفس السواغات المؤثرة على التوافر الحيوي بنفس الكميات، أما السواغات الأخرى فيفضل أن تستخدم نفس السواغات بكميات مشابهة، و كذلك أن تقيم مخاطر الاعتماد الغير الصحيح بعدم دراسة التكافؤ في الأحياء و إثبات التكافؤ باختبارات في الزجاج على صحة المرضى [٣٦].

٥- الدراسات السابقة لمقايسة المركبات المدروسة و لمقارنة المستحضرات

٥-١- الدراسات التحليلية السابقة لمقايسة غليميبيريد Glimepiride، غليبيزيد Glipizide، غليبوريد Glyburide و ريباغلينيد Repaglinide :

يوجد الكثير من الدراسات التحليلية المعنية بمقايسة كل من غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد في أشكالها الصيدلانية و في السوائل الحيوية، و كذلك بفصلها عن بعضها و عن أدوية خافضة لسكر الدم أخرى، و العديد من هذه الطرائق يعتمد الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجازHPLC، إضافة إلى الطرائق الواردة في بعض دساتير الأدوية العالمية لمقايسة هذه المركبات في شكلها الصيدلاني كأقراص، لكن الدراسات التي اهتمت بمقايسة هذه المركبات ضمن أوساط الذوبان المتعددة المستخدمة في اختبارات التكافؤ في الزجاج و إنشاء مرتسمات ذوبان قليلة، علماً أن دساتير الأدوية الحاوية على أفرودات لهذه المركبات تذكر اختبار ذوبان لكل منها في وسط محدد مع طريقة لمقايسة الكميات المذابة ضمن وسط الاختبار.

٥-١-١- غليميبيريد Glimepiride:

أ- مقايسة غليميبيريد في السوائل الحيوية و في أشكاله الصيدلانية:

استخدمت طرائق متعددة لمقايسة غليميبيريد في السوائل الحيوية و في أشكاله الصيدلانية كأقراص، منها يعتمد على طرائق ضوئية كاستخدام مقياس الطيف الضوئي [٤٥ - ٤٧]، أو باستخدام مقياس التألق الطيفي Spectrofluorimetric [٤٨]، و منها يعتمد على طرائق كروماتوغرافية مثل مقايسة غليميبيريد ضمن الأقراص مع بيوغليتازون بطريقة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC باستخدام صفائح سيليكا جل 60 F254 كطور ثابت، و طور متحرك مكون من كلوروفورم - تولوين - حمض خل ثلجي - إيتانول بنسبة (٤.٥:٤.٥:١:١) [٤٩] أو مقايسة غليميبيريد ضمن الأقراص مع بيوغليتازون و ميتفورمين بطريقة الكروماتوغرافيا على طبقة رقيقة رفيعة الإنجاز HPTLC باستخدام صفائح سيليكا جل G60 F254 كطور ثابت و طور متحرك مكون أسيتونتريل - ميتانول - بروبيل الكحول - أمونيوم أسيتات بنسبة (٧:٢:١:١) و حددت الكميات باستخدام مقياس الكثافة الضوئية Densitometry [٥٠]، بالإضافة إلى استخدام الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجازHPLC لمقايسة غليميبيريد في السوائل الحيوية و في الأشكال الصيدلانية و يوضح الجدول (٦) شروط بعض هذه الطرائق المنشورة حديثاً [١٧، ٥١ - ٥٣].

ب- مقايسة غليميبيريد في اختبارات الذوبان:

يذكر دستور الأدوية الأمريكي USP 35 ضمن اختبارات أقراص غليميبيريد عدة اختبارات ذوبان، يستخدم فيه طرائق تعتمد على الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجازHPLC لتحديد

الكميات المذابة من غليميبيريد (١٧)، و كذلك يستخدم دستور الأدوية الياباني طريقة تعتمد على الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجازHPLC لتحديد الكميات المذابة من غليميبيريد في اختبار الذوبان (٥١). بينما استخدمت دراسة منشورة مقياس الطيف الضوئي لمقايسة غليميبيريد في دراسات الذوبان للأقراص و ذلك عند طول موجة ٢٢٥ نم (٤٧)؛ و إضافة لذلك ذكرت بعض الدراسات المنفذة لتطوير صيغ أقراص غليميبيريد اختبارات ذوبان استخدمت فيها لمقايسة الكميات المذابة من غليمبيريد إما مقياس الطيف الضوئي عند أطوال أمواج مختلفة (٥٤، ٥٥) أو الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجازHPLC (٥٦، ٥٧)، و يوضح الجدول (٦) شروط بعض طرائق الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجازHPLC المستخدمة لمقايسة الكميات المذابة من غليمبيريد في اختبارات الذوبان.

الجدول (٦) شروط بعض الطرائق المنشورة حديثاً لمقايسة غليميبيريد Glimepiride في السوائل الحيوية و الأشكال الصيدلانية و لمقايسة الكميات المذابة من غليمبيريد في اختبارات الذوبان باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجاز HPLC

الوسط	العمود	الطور المتحرك	المكشاف
الأقراص	C18	أسيتونتريل - دارئة فوسفات (pH 2.1-2.7) بنسبة ٥٠:٥٠	UV، ٢٢٨ نم
الأقراص	C18	أسيتونتريل - دارئة فوسفات (pH 3.5) بنسبة ٥٠:٥٠	UV، ٢٢٨ نم
المصل	C18	ميتانول - دارئة فوسفات (pH 3.0) بنسبة ٢٠:٨٠	UV، ٢٣٠ نم
الأقراص	C18	أسيتونتريل - دارئة فوسفات (pH 6.0 باستخدام تري إيتيل أمين) بنسبة ٦٠:٤٠	UV، ٢٢٠ نم
اختبار الذوبان في وسط دارئة فوسفات pH 7.8	C18	أسيتونتريل - دارئة فوسفات (pH 2.1-2.7) بنسبة ٥٠:٥٠	UV، ٢٢٨ نم
اختبار الذوبان في وسط دارئة فوسفات pH 7.8	C18	أسيتونتريل - دارئة أمونيوم أسيتات (pH 5.3) بنسبة ٥٠:٥٠	UV، ٢٢٥ نم
اختبار الذوبان في وسط دارئة فوسفات pH 7.8	C18	أسيتونتريل - دارئة فوسفات (pH 7.0) بنسبة ٦٧.٥:٣٢.٥	UV، ٢٢٨ نم
اختبار الذوبان في وسط دارئة فوسفات – حمض سيتريك pH 7.5	C18	أسيتونتريل - دارئة فوسفات (pH 3.5) بنسبة ٥٠:٥٠	UV، ٢٢٨ نم
اختبار الذوبان في وسط دارئة فوسفات pH 6.6 يحتوي صوديوم لوريل سلفات ٠.٢%	C18	أسيتونتريل - دارئة فوسفات (pH 3.0) بنسبة ٣٥:٧٥	UV، ٢٢٨ نم
اختبار الذوبان في وسط دارئة فوسفات pH 7.8	C18	أسيتونتريل - دارئة فوسفات (pH 3.5) بنسبة ٤٠:٦٠	UV، ٢٢٨ نم

٥-١-٢- غليبيزيد Glipizide:

أ- مقايسة غليبيزيد في السوائل الحيوية و في أشكاله الصيدلانية:

ذكرت طرائق متعددة لمقايسة غليبيزيد و معظمها يستخدم الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجازHPLC، بالإضافة إلى الاعتماد على الكروماتوغرافيا على طبقة رقيقة رفيعة الإنجاز HPTLC كالدراسة التي تمت فيها مقايسة غليبيزيد ضمن أقراص بالمشاركة مع ميتفورمين هيدروكلورايد، استخدمت صفائح سيليكا جل G60 F254 كطور ثابت و مزيج ماء - ميتانول - محلول سلفات أمونيوم ٠.٥% (وزن/حجم) بنسبة (٦: ٣: ١.٥) كطور متحرك و مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة عند ٢٣٦ نم لتحديد الكميات [٥٨]. بينما يستخدم دستور الأدوية البريطاني BP 2013 طريقة تعتمد على مقياس الطيف الضوئي لمقايسة غليبيزيد ضمن الأقراص عند طول موجة ٢٧٤ نم [١٨]، كذلك ذكرت دراسة بعض الطرائق لمقايسة غليبيزيد ضمن الأقراص باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة ٢٧٤ نم باستخدام الميتانول كمحل [٥٩] عند طول موجة ٢٧٦ نم باستخدام محلول هيدروكسيد صوديوم 0.1 N كمحل [٦٠]. و يوضح الجدول (٧) شروط بعض الطرائق المنشورة حديثاً لمقايسة غليبيزيد في السوائل الحيوية و في الأشكال الصيدلانية باستخدام HPLC [١٧، ٦١ - ٦٣].

ب- مقايسة غليبيزيد في اختبارات الذوبان:

يذكر دستور الأدوية الأمريكي USP 35 ضمن اختبارات أقراص غليبيزيد اختباري ذوبان، يستخدم فيهما مقياس الطيف الضوئي لتعيين الكميات المذابة من غليبيزيد عند طول موجة ٢٧٦ نم [١٧]، كما طورت طرائق تعتمد على الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجازHPLC لاستخدامها في اختبارات الذوبان المطبقة على أقراص غليبيزيد، [٦٤، ٦٥] و يوضح الجدول (٧) شروط بعضها.

الجدول (٧) شروط بعض الطرائق المنشورة حديثاً لمقايسة غليبيزيد Glipizide في السوائل الحيوية و الأشكال الصيدلانية و لمقايسة الكميات المذابة من غليبيزيد Glipizide في اختبارات الذوبان باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجاز HPLC

الوسط	العمود	الطور المتحرك	المكشاف
الأقراص	C18	ميتانول - دارئة فوسفات (pH 6.0) بنسبة ٥٥:٤٥	UV، ٢٢٥ نم
المصل	C18	دارئة فوسفات (pH 3.5) - أسيتونتريل - THF بنسبة ٨٠:١٥:٥	UV، ٢٧٥ نم
الأشكال الصيدلانية و البول – طريقة UPLC	C18	أسيتونتريل - دارئة فوسفات (pH 3.5) بنسبة ٤٠:٦٠	UV، ٢٢٠ نم
الأشكال الصيدلانية	C18	أسيتونتريل – ماء بنسبة ٦٠:٤٠	UV، ٢٧٦ نم
اختبار الذوبان في عدة أوساط	C18	ميتانول - دارئة فوسفات (pH 6.1) بنسبة ٥٥:٤٥	UV، ٢٧٦ نم
اختبار الذوبان في وسط دارئة فوسفات pH 7.5	C18	أسيتونتريل - دارئة فوسفات (pH 3.5) بنسبة ٥٠:٥٠	UV، ٢٧٥ نم

٥-١-٣- غليبوريد Glyburide:

أ- مقايسة غليبوريد في السوائل الحيوية و في أشكاله الصيدلانية:

يعتمد كل من دستور الأدوية الأمريكي USP 35 و البريطاني BP 2013 على الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجاز HPLC لمقايسة غليبوريد ضمن الأقراص، كذلك تذكر العديد من الدراسات الحديثة طرائق تعتمد على الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجاز HPLC لمقايسة غليبوريد في الأقراص و في السوائل الحيوية، و يوضح الجدول (٨) شروط بعض هذه الطرائق [١٧، ١٨، ٦٦ - ٦٨].

كما جرى مقايسة غليبوريد ضمن أقراص بالمشاركة مع ميتفورمين هيدروكلورايد في دراسة منشورة بطريقة تعتمد على الكروماتوغرافيا على طبقة رقيقة رفيعة الإنجاز HPTLC باستخدام صفائح سيليكا جل F254 G60 كطور ثابت، و مزيج من ماء - ميتانول - أمونيوم سلفات بنسبة (٢: ١: ٠.٥) كطور متحرك و حددت الكمية باستخدام مقياس الكثافة الضوئية Densitometry [٦٩]، و استخدمت دراستان لمقايسة غليبوريد ضمن الأقراص مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة ٢٢٩ نم باستخدام الأسيتونتريل و هيدروكسيد الصوديوم 0.2 M كمحل [٧٠]، و عند طول موجة ٢٤٢ نم باستخدام الكلوروفورم كمحل [٧١].

ب- مقايسة غليبوريد في اختبارات الذوبان:

يعتمد كل من دستور الأدوية الأمريكي USP 35 و البريطاني BP 2013 على الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجاز HPLC لمقايسة الكميات المذابة من غليبوريد في اختبارات الذوبان المطبقة على الأقراص، و يوضح الجدول (٨) شروط هذه الطرائق [١٧، ١٨].

٥-١-٤- ريباغلينيد Repaglinide :

أ- مقايسة ريباغلينيد في السوائل الحيوية و في أشكاله الصيدلانية:

يستخدم دستور الأدوية الأمريكي USP 35 الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجاز HPLC لمقايسة ريباغلينيد ضمن الأقراص، كما تذكر العديد من الدراسات الحديثة طرائق تعتمد على الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجاز HPLC لمقايسة ريباغلينيد في الأقراص و في السوائل الحيوية، و يوضح الجدول (٩) شروط بعض هذه الطرائق [١٧، ٧٢ - ٧٧]؛ و استخدمت دراسات منشورة الكروماتوغرافيا على طبقة رقيقة رفيعة الإنجاز HPTLC لمقايسة ريباغلينيد ضمن أقراصها بالمشاركة مع ميتفورمين هيدروكلورايد، مثل الدراسة التي استخدمت صفائح سيليكا جل F254 G60 كطور ثابت، و مزيج من ميتانول و سلفات أمونيوم ٠.٢٥% (pH 5.7) بنسبة (٧.٥:٢.٥) كطور متحرك، و مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة ٢٣٦ نم كمشكاف [٧٨]،

و الدراسة التي استخدمت صفائح سيليكا جل F254 G60 كطور ثابت، و مزيج من كلوروفورم - ميتانول - أمونيا بنسبة (٠.٠٥: ٠.٨: ٤.٥) كطور متحرك، و مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة ٢٨٨ نم كمشكاف [٧٩]. و في بعض الدراسات المنشورة جرت مقايسة ريباغلينيد في الأشكال

الصيدلانية باستخدام طرائق ضوئية كاستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة ٢٤١ نم و الميتانول كمحل [٧٢]، أو عند طول الموجة ٢٣٧ و الميتانول كمحل [٨٠] أو عند أطوال أمواج مختلفة بعد تشكيل معقدات مع كواشف معينة [٨١، ٨٢] أو كاستخدام مقياس التألق الطيفي Spectrofluorimetric [٨٣، ٨٤].

ب- مقايسة ريباغلينيد في اختبارات الذوبان:

يوجد عدد قليل من الدراسات المنشورة المهتمة بتطوير طريقة لمقايسة ريباغلينيد في اختبارات الذوبان المطبقة على الأقراص، حيث يذكر دستور الأدوية الأمريكي USP 35 طريقة تستخدم الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجاز HPLC في اختبار الذوبان بطور متحرك مكون من مزيج أسيتونتريل – دارئة فوسفات pH 2.3 – ميتانول بنسبة (٤٩:٤٠:١١) و عمود C18 و مكشاف فلورة عند موجة إثارة ٢٤٤ نم و موجة إصدار ٣٤٨ نم [١٧]، بينما جرى تحديد الكميات المذابة من ريباغلينيد في اختبارات الذوبان المطبقة لتقييم صيغ مطورة للأقراص في عدة أبحاث باستخدام مقياس الطيف الضوئي كما في الدراسة المنشورة التي قيمت الصيغ المطورة في وسط ذوبان pH 4.5 و ذلك عند طول موجة ٢٨٣ نم [٨٥] و الدراسة المنشورة التي قيمت الصيغ المطورة فيها في وسط ذوبان pH 6.8 و ذلك طول موجة ٢٤٣ نم [٨٦].

الجدول (٨) شروط بعض الطرائق المنشورة حديثاً لمقايسة غليبوريد Glyburide في السوائل الحيوية و الأشكال الصيدلانية و لمقايسة الكميات المذابة من غليبوريد Glyburide في اختبارات الذوبان باستخدام HPLC

الوسط	العمود	الطور المتحرك	المكشاف
الأقراص	C8	أسيتونتريل - دارئة فوسفات (pH 5.25) بنسبة ٤٥:٥٥	UV، ٢٥٤ نم
الأقراص	C18	أسيتونتريل - دارئة فوسفات (pH 3.0) بنسبة ٦٠:٤٧	UV، ٣٠٠ نم
الأشكال الصيدلانية	C18	تري إيتيل أمين ٠.٠٥% (pH 3.5) - أسيتونتريل- ميتانول بنسبة ٣٠:١٥:٥٥	UV، ٢٤٨ نم
الأقراص و المصل	C18	حمض فوسفوريك ٠.١% - أسيتونتريل - ميتانول بنسبة ٣٠:٥٠:٢٠	UV، ٢١٠ نم
الأقراص	C18	ميتانول - دارئة فوسفات (pH 7.0) بنسبة ٣٠:٧٠	UV، ٢٢٨ نم
اختبار الذوبان في وسط دارئة فوسفات	C18	أسيتونتريل - دارئة فوسفات (pH 3.0) بنسبة ٤٠:٦٠	UV، ٢٢٥ نم
اختبار الذوبان في وسط دارئة بورات pH 9.5	C18	أسيتونتريل - ماء بنسبة ٥٠:٥٠ يحوي ٤ مل/ل حمض فوسفوريك	UV، ٢١٥ نم
اختبار الذوبان في وسط دارئة فوسفات pH 8.5	C8	أسيتونتريل - ماء يحوي ٥ غ/ل فوسفات أمونيوم بنسبة ٥٢:٤٨	UV، ٢١٥ نم
اختبار الذوبان في وسط دارئة فوسفات pH 7.5	C8	أسيتونتريل - دارئة فوسفات (pH 5.25) بنسبة ٤٥:٥٥	UV، ٢٥٤ نم
اختبار الذوبان في وسط دارئة بورات pH 8.0	C8	أسيتونتريل - ماء بنسبة ٤٥:٥٥ يحوي ٢.٦ غ/ل فوسفات أمونيوم	UV، ٢٢٦ نم

الجدول (٩) شروط بعض الطرائق المنشورة حديثاً لمقايسة ريباغلينيد Repaglinide في السوائل الحيوية و الأشكال الصيدلانية باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجازHPLC

الوسط	العمود	الطور المتحرك	المكشاف
الأقراص	C18	ميتانول - دارئة فوسفات (pH 2.5) بنسبة ٣٠:٧٠	PDA، ٢٤٥ نم
الأقراص	C18	ميتانول - ماء (pH 3.5) بنسبة ٢٠:٨٠	UV، ٢٤١ نم
الأشكال الصيدلانية	C18	ميتانول – دارئة فوسفات (pH 3.5) كروماتوغرافيا مدروجة	UV، ٢٤٢ نم
الأشكال الصيدلانية	C18	أسيتونتريل - دارئة فوسفات (pH 4.5) بنسبة ٤٠:٦٠	UV، ٢٧٨ نم
البلازما	C18	أسيتونتريل - دارئة أسيتات أمونيوم (pH 6.8) بنسبة ٤٠:٦٠	مطياف الكتلة الترادفي (tandem mass spectrometry)
الأشكال الصيدلانية	C18	أسيتونتريل - دارئة أسيتات أمونيوم (pH 4.0) بنسبة ٢٠:٨٠	UV، ٢٤٠ نم
الأقراص	C18	أسيتونتريل - دارئة أسيتات أمونيوم (pH 3.0) بنسبة ٣٠:٧٠	UV، ٢٣٠ نم

٥-١-٥- دراسات تحليلية سابقة لفصل و مقايسة عدد من الأدوية الخافضة لسكر الدم:

ذكرت العديد من الدراسات التي فصلت غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد أو ريباغلينيد عن بعضها أو عن أدوية خافضة لسكر الدم أخرى و التي استخدمت الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجازHPLC مثل الدراسات التالية:

أ- ذكرت دراسة طريقة لمقايسة غليبيزيد و غليميبيريد في الأشكال الصيدلانية و في المصل، استخدم فيها عمود C18، و طور متحرك مكون من ميتانول و ماء (pH 3.5) بنسبة ٢٠:٨٠ بمعدل تدفق ١مل/دقيقة ومكشاف UV عند طول موجة ٢٣٠ نم [٨٧].

ب- ذكرت دراسة أخرى طريقة لفصل ثماني أدوية خافضة لسكر الدم تشمل غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد مع أدوية أخرى، و تعيين كميتها في المصل باستخدام عمود C18 و طور متحرك مكون من ميتانول و محلول فورميك أسيد ٠.٠٥% (pH 3.5) بنسبة ٤٢:٥٨ بمعدل تدفق ٠.٥ مل/دقيقة و مكشاف UV عند طول موجة ٢٣٤ نم [٨٨].

ت- تم في دراسة تطوير طريقة لمقايسة ست أدوية خافضة لسكر الدم منها غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد في الأشكال الصيدلانية و في المصل، باستخدام عمود C18 و طور متحرك مكون من فورميك أسيد ٠.٠١ مول (pH 3.0)، أسيتونتريل، ماء، ميتانول (نظام مدروج) بمعدل تدفق ١ مل/دقيقة و مكشاف UV عند طول موجة ٢٦٠ نم [٨٩].

ث- استخدمت دراسة لتطوير طريقة لمقايسة عدد من الأدوية الخافضة لسكر الدم منها غليميبيريد، غليبيزيد و غليبوريد عمود C18 و طور متحرك مكون من تري إيتيل أمين ٠.٠٥% (مضبوط حتى pH 3.5 بحمض أورتوفوسفوريك)، أسيتونتريل و ميتانول بنسبة ٣٠:١٥:٥٥ بمعدل تدفق ١مل/دقيقة و مكشاف UV عند طول موجة ٢٤٨ نم [٩٠].

ج- ذكرت دراسة طريقة لتحديد الكميات المتبقية من بعض الأدوية الخافضة لسكر الدم منها غليميبيريد، غليبيزيد و غليبوريد و أدوية أخرى في التحقق من مصدوقية طرائق تنظيف المناطق الإنتاجية، استخدمت عمود C18 و طور متحرك مكون من دارئة تري إيتيل أمين ٠.٥% (مضبوط حتى pH 3.5 بحمض أورتوفوسفوريك) و أسيتونتريل بنسب ٥٨:٤٢ بمعدل تدفق ١ مل/دقيقة و مكشاف UV عند طول موجة ٢٣٠ نم [٩١].

ح- تم في دراسة تطوير طريقة لمقايسة غليميبيريد، غليبيزيد و غليبوريد في الأقراص بوجود ميتفورمين هيدروكلورايد تعتمد على تقنية الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجاز- الزوج الأيوني Ion Pair –Reversed Phase Liquid Chromatographic Technique باستخدام عمود C18، تترابوتيل أمونيوم هيدروجين سلفات (TBHS) كعامل لتشكيل الزوج الأيوني، و طور متحرك مكون من أسيتونتريل و دارئة محلول TBHS في الماء (pH 6.0) بنسبة ٥٠:٥٠ بمعدل تدفق ١مل/دقيقة و مكشاف UV عند طول موجة ٢٢٥ نم [٩٢].

خ- استخدمت دراسة أخرى طريقة لمقايسة و فصل غليميبيريد، غليبيزيد و غليبوريد في الأقراص بوجود غليكلازيد عمود C18 و طور متحرك مكون من ٣٥% من محلول A (المكون من ٩٠% ماء + ٠.١% فورميك أسيد + ١٠% أسيتونتريل) و ٦٥% من محلول B (المكون من ٩٠% أسيتونتريل + ١٠% ماء) بمعدل تدفق ١مل/دقيقة مع استخدام UV كمكشاف [٩٣].

د- ذكرت دراسة منشورة طريقة فصل و مقايسة لعدة أدوية خافضة لسكر الدم منها غليبيزيد، غيليميبيريد، غليبوريد و ريباغلينيد لاستخدامها للتحقق من الأدوية المزورة و مستحضرات المتممات الغذائية المغشوشة، تستخدم عمود C18 و طور متحرك مكون من ميتانول و دارئة فوسفات (pH 3.0) بنسبة ٣٠:٧٠ و معدل تدفق ١مل/دقيقة و مكشاف UV عند طول موجة ٢٣٠ نم [٩٤].

٥-٢- دراسات سابقة لمقارنة مستحضرات جنيسة مع المستحضر الأصلي:

نشرت عدة أبحاث التي تمت فيها دراسة مدى تكافؤ مستحضرات جنيسة لكل من غليميبيريد و غليبوريد مع مستحضر أصلي منها:

١- أجري في عام ٢٠١١ دراسة مقارنة لثمانية عشر مستحضر من أقراص غليميبيريد مأخوذة من عدة بلدان عربية، تم فيها تطبيق الاختبارات التالية على هذه المستحضرات: تجانس الوزن، الهشاشية، القساوة، التفتت و اختبار الذوبان في وسط pH 7.8 بحسب الاختبار المنصوح به وفق FDA إضافة إلى

مقايسة المادة الفعالة ضمن الأقراص، و مقارنة النتائج و التأكد من التكافؤ و من مطابقة جودة المستحضرات المدروسة للمواصفات الدستورية [٥٧]؛ كما أجري في عام ٢٠١٢ دراسة مشابهة لتقييم مستحضرات أقراص غليميبيريد في الهند، شملت نفس الاختبارات، كاختبار تجانس الوزن، الهشاشية، القساوة، التفتت و اختبار الذوبان في وسط pH 7.8 [٩٥].

٢- تم في دراسة عام ٢٠١٣ تقييم لمستحضرات أقراص غليبوريد المتوافرة في السوق الأردنية، و طبق في هذه الدراسة اختبار المقايسة، مستويات الشوائب Related substances، الهشاشية، إضافة إلى اختبار الذوبان حسب دستور الأدوية البريطاني، و قورنت نتائج هذه الاختبارات مع نتائج الاختبارات المطبقة على مستحضر مرجعي [٩٦].

٦- مصدوقية الطرائق التحليلية و ملاءمة النظام

٦-١- مصدوقية الطرائق التحليلية Validation of analytical procedures:

مصدوقية الطريقة التحليلية هي العملية التي تثبت من خلالها أن أداء الطريقة يلبي المتطلبات التحليلية المقصودة، و يستخدم في هذه العملية مجموعة من المتثابتتات التحليلية و تتضمن المضبوطية، الدقة، النوعية، حد الكشف و حد الكم، الخطية و المجال، المتانة (١٧، ٢٧، ٩٧).

٦-١-١- المضبوطية Accuracy:

وهي مدى تقارب نتائج الاختبار المنفذ بالطريقة التحليلية إلى القيمة الحقيقية و يمكن إثبات المضبوطية لطرائق مقايسة المادة الدوائية بإحدى الطرائق التالية:

أ- طريقة الاستعادة من السواغات Spiked – placebo recovery method:

و في هذه الطريقة تضاف كميات معروفة من المادة الدوائية إلى مزائج من مكونات المستحضر الدوائي غير المادة الفعالة، ثم يعاير المزيج الناتج و تقارن النتائج مع القيم المتوقعة.

ب- طريقة الإضافة المعيارية Standard addition method:

و في هذه الطريقة تعاير عينة من المستحضر الدوائي، ثم يضاف إليها كمية معروفة من المادة الدوائية و تعاد معايرة العينة، و يقارن الفرق بين نتيجتي المعايرتين مع القيمة المتوقعة (٩٨).

و تقيم المضبوطية باستخدام تسع مقايسات على الأقل عند ثلاثة تراكيز على الأقل مغطية المجال المحدد كإجراء المقايسة عند ثلاثة تراكيز بثلاث تكرارات عند كل تركيز و يعبر عن المضبوطية بنسبة الاستعادة و التي هي نسبة القيمة الناتجة عن استخدام الطريقة التحليلية إلى القيمة المتوقعة كنسبة مئوية، و تعتبر الطريقة ذات مضبوطية إذا كانت نسبة الاستعادة ٩٨% - ١٠٢% في مقايسة مادة دوائية ضمن مستحضر (٩٩) و ٩٥% - ١٠٥% في اختبار الذوبان (١٧).

٦-١-٢- الدقة Precision:

و هي درجة التوافق بين نتائج الاختبار عند تطبيق الطريقة بشكل متكرر على أجزاء متعددة من عينة متجانسة. و تحدد عند ثلاثة مستويات: التكرارية، الدقة المتوسطة و التناتجية.

أ- التكرارية Repeatability (intra-assay precision) و تعبر عن الدقة عند تطبيق الطريقة ضمن نفس شروط التشغيل خلال فاصل زمني قصير.

ب- الدقة المتوسطة Intermediate precision (inter-assay precision) و تعبر عن الاختلاف ضمن نفس المخبر و ذلك عند تطبيق الطريقة في أيام مختلفة، من قبل محللين مختلفين، أو باستخدام أجهزة مختلفة، ....الخ.

ج- التناتج Reproducibility و تعبر عن الدقة بين المخابر.

تحدد دقة طريقة تحليلية بإجراء تسع مقايسات على الأقل مغطية مجال الطريقة، لأجزاء من عينة متجانسة ابتداءً من تحضير العينة، كإجراء المقايسة عند ثلاثة تراكيز بثلاث تكرارات عند كل تركيز، ضمن مختبر واحد خلال فترة زمنية قصيرة من قبل محلل واحد لإثبات التكرارية، أو بإجرائها في أيام مختلفة، أو من قبل محللين مختلفين بالنسبة للدقة المتوسطة، ثم حساب الانحراف المعياري النسبي RSD% للنتائج.

٦-١-٣- النوعية و الانتقائية Specificity and Selectivity:

النوعية هي قدرة الطريقة على تقييم المادة الدوائية بوجود مكونات يتوقع أن تكون موجودة، مثل الشوائب، منتجات التخرب، و مكونات المستحضر، مما يسمح بالنسبة لطرائق المقايسة بتحديد دقيق لمحتوى أو تركيز المادة الدوائية في العينة، و لإثبات النوعية عند استخدام الطرائق الكروماتوغرافية تستخدم المخططات الكروماتوغرافية، كذلك يستخدم اختبار نقاوة القمة Peak purity في حال استخدام مكشاف مصفوف الديودات diode array لإظهار أن قمة المادة الدوائية في المخطط الكروماتوغرافي غير ناتجة عن أكثر من مكون واحد.

٦-١-٤- حد الكشف Detection Limit:

و هي الكمية الأقل من المادة المحللة في العينة التي يمكن كشفها، و لكن ليس بالضرورة تحديد كميتها، باستخدام الشروط التجريبية المحددة. و يعبر عن حد الكشف عادة بتركيز المادة المحللة (مثل، نسبة مئوية، أجزاء من بليون) في العينة، و يتم تحديدها في حالة الإجراءات التحليلية الآلية التي تبدي ضجيج عند خط القاعدة، اعتماداً على نسبة الإشارة إلى الضجيج، و ذلك بمقارنة الإشارات المقاسة من عينات بتراكيز منخفضة معروفة من المادة المحللة مع تلك المقاسة من عينات ناصع وإثبات التركيز الأقل الذي يمكن عنده كشف المادة المحللة بثقة، و تقبل نسبة إشارة إلى ضجيج بين ١:٣ أو ١:٢ كحد للكشف.

٦-١-٥- حد القياس الكمي Quantitation Limit:

و هي الكمية الأقل من المادة المحللة في العينة التي يمكن تحديدها بدقة و مضبوطية مقبولة، باستخدام الشروط التجريبية المحددة، و يعبر عن حد الكم عادة بتركيز المادة المحللة (مثل، نسبة مئوية، أجزاء من بليون) في العينة، و يتم تحديده في حالة الإجراءات التحليلية الآلية التي تبدي ضجيج عند خط القاعدة، اعتماداً على الإشارة إلى الضجيج، و ذلك بمقارنة الإشارات المقاسة من عينات بتراكيز منخفضة معروفة من المادة المحللة مع تلك المقاسة من عينات ناصع وإثبات التركيز الأقل الذي يمكن عنده تحديد كمية الحليلة بثقة و تقبل نسبة إشارة إلى ضجيج ١:١٠ كحد للقياس الكمي.

٦-١-٦- الخطية والمجال Linearity and Range:

خطية طريقة تحليلية هي قدرة الطريقة ضمن مجال محدد على إعطاء نتائج تكون متناسبة طرداً مع تركيز أو كمية المادة المحللة في العينة، أما مجال طريقة تحليلية فهو الفاصل بين التركيز الأعلى والأقل من المادة المحللة في العينة متضمنة هذه التراكيز والذي أثبت عنده بأن الطريقة تملك مستوى مناسب من

الدقة، المضبوطية و الخطية. و يعبر عنه بنفس وحدات نتائج الاختبار مثل، نسبة، أجزاء من مليون الناتجة عن الطريقة التحليلية. و تثبت خطية الطريقة ضمن مجال محدد بتحضير محاليل من المادة الدوائية عند ٥ تراكيز على الأقل تغطي المجال المطلوب بتمديد محلول معياري أم، ثم رسم منحني التراكيز مقابل الاستجابة و حساب معادلة خط الارتداد Regression line حيث يحسب معامل الارتباط Correlation coefficient، نقطة التقاطع مع محور Y و ميل خط الارتداد، و تعتبر الطريقة ذات خطية ضمن مجال محدد إذا كان معامل الارتباط r^2 > ٠.٩٩٧ [٩٩].

و يتم إثبات الخطية بالنسبة للاختبارات التالية ضمن المجالات التالية على الأقل:

أ- مقايسة المواد الفعالة في الأشكال الصيدلانية: ٨٠ % - ١٢٠% من تركيز الاختبار.

ب- موحودية المحتوى: ٧٠ % - ١٣٠% من تركيز الاختبار.

ت- الذوبان: ± ٢٠% من مجال اختبار الذوبان.

٦-١-٧- المتانة Robustness:

متانة طريقة تحليلية هي قياس قدرتها على البقاء غير متأثرة بالتغييرات الصغيرة المتعمدة في متثابتتات الطريقة، و تؤمن دليل على ملاءمتها خلال الاستخدام الاعتيادي، و من الأمثلة على هذه التغييرات: باهاء pH الطور المتحرك، تركيب الطور المتحرك، درجة الحرارة، معدل التدفق و طول موجة المكشاف.

٦-٢- ملاءمة النظام System Suitability:

يعتبر اختبار ملاءمة النظام جزء متكامل مع الطرائق الكروماتوغرافية، و يستخدم للتحقق من أن النظام الكروماتوغرافي ملائم للتحليل المقصود، و لا يعتبر تحليل العينات مقبول إلا إذا كان متطلبات هذا الاختبار ضمن حدود القبول، و يطبق بإجراء حقنات متكررة من محلول معياري قبل حقن عينات التحليل أو بين حقن هذه العينات، ثم حساب متثابتتات معينة من قمة المادة المحللة، و من متطلبات هذا الاختبار:

أ- الدقة: و التي يعبر عنها بحساب الانحراف المعياري النسبي RSD% للاستجابات الناتجة من الحقنات المتكررة للمحلول المعياري و يجب أن يكون أقل من ٢% لخمس حقنات متكررة.

ب- عدد الصفائح النظرية N: و هو مقياس لكفاءة العمود و يعبر عن حدية القمة و يجب أن يكون أكبر من ٢٠٠٠.

ت- الميز R: و هو مقياس لانفصال قمتين عن بعضهما، و يجب أن يكون قيمته أكبر من ٢ حتى تعتبر قمتين منفصلتين بشكل جيد، و الذي يعتبر أمر ضروري للتحديد الكمي.

ث- معامل التذييل T: و هو مقياس لتناظر القمة، ويجب أن تكون قيمته أقل من ٢ [١٧، ١٠٠].

هدف البحث

AIM OF STUDY

- يعتبر الداء السكري من الأمراض المزمنة، و بعد تشخيصه يتطلب المريض علاج دائم لضبط مستويات سكر الدم، لما لعدم ضبطه الكافي من مضاعفات و عواقب قصيرة وبعيدة الأمد خطيرة؛ و تستخدم خافضات سكر الدم الفموية لضبط مستويات سكر الدم عند مرضى السكري النمط ٢، و بعض هذه الخافضات فعال بجرعات قليلة.
- و يؤدي تواجد المواد الفعالة الدوائية بكميات قليلة ضمن مستحضراتها إلى زيادة التحديات و العوائق و خلق مشاكل إضافية أثناء التصنيع، و يعتبر انخفاض تركيز المادة الفعالة في الوحدات الجرعية من أهم هذه المشاكل و الذي يمكن أن يحدث بسبب احتمال ضياع المادة الفعالة في مراحل مختلفة من عمليات التصنيع، و بما أن تركيز المادة الدوائية منخفض أصلاً في الوحدات الجرعية في مثل هذه المستحضرات، فإن ضياع كمية قليلة من المادة الدوائية أثناء التصنيع يؤدي إلى انخفاض كبير في الفعالية [٢٨].
- إضافة إلى ذلك يعتبر موحودية محتوى المواد الفعالة بين الأقراص التحدي التقني الأساسي أثناء تصنيع المستحضرات المنخفضة الجرعة، و يأتي ذلك من صعوبة ضمان التوزع المتجانس للمواد الفعالة ضمن كمية كبيرة نسبياً من السواغات خلال جميع مراحل التصنيع و التي يمكن أن تكون كل مرحلة منها مصدر محتمل لعدم تجانس توزع المواد الفعالة بين الأقراص الناتجة، و يشكل تباين محتوى المادة الدوائية بين الأقراص مشكلة أكبر في المستحضرات المنخفضة الجرعة حيث يمكن أن يسبب نقص كمية المادة الفعالة في أقراص إلى عدم فعاليتها مقابل زيادة الكمية في أقراص أخرى و الذي يمكن أن يسبب تأثيرات جانبية، و تشكل كلتا الحالتان خطراً على صحة المرضى، لذلك يعد موحودية الوحدات الجرعية واحد من خواص الجودة الأكثر أهمية للمستحضرات الدوائية منخفضة الجرعة [٢٨، ٢٩، ١٠١ - ١٠٣].
- و كما أن انخفاض الجرعة في المستحضرات يؤدي إلى زيادة التحديات أثناء عمليات التصنيع، فإنه أيضاً يزيد التحديات أثناء تحليل المستحضرات، حيث أن الكميات القليلة من المواد الفعالة تعطي محاليل بتراكيز قليلة جداً تشكل صعوبة في الكشف و القياس، كما أن نسبة السواغات العالية إلى المادة الدوائية في هذه المستحضرات يمكن أن يزيد من صعوبة استخلاص كامل المادة الفعالة من المزيج الموجودة ضمنه [٢٨].
- و من هنا جاءت أهمية مراقبة وتقييم بعض معالم الجودة للمستحضرات المحلية لبعض خافضات سكر الدم الفموية منخفضة الجرعة و ذلك بتطبيق اختبارات مثل اختبار المقايسة و موحودية المحتوى، الاختبارات الأهم في مراقبة المستحضرات الدوائية منخفضة الجرعة، باستخدام طريقة تحليلية تتمتع بقدرة على فصل المركبات المدروسة ومقايستها بوجود نسبة كبيرة من السواغات، و بحساسية كافية لتحديد كميات قليلة من هذه المواد، إضافة إلى اختبارات مثل تجانس الوزن و التفتت، و التأكد من تلبية نتائج هذه الاختبارات المتطلبات الدستورية و بالتالي مطابقتها لنفس معايير جودة المستحضرات حاملة براءة التصنيع.
- و باعتبار أن تحرر المادة الدوائية من شكلها الصيدلاني و ذوبانها هو الخطوة الأولى لامتصاص المادة و لتوافرها الحيوي و في بعض المواد الدوائية هو الخطوة المحددة لذلك، و لما لاختبار الذوبان أهمية في مراقبة جودة المستحضرات الدوائية و ذلك كاختبار مراقبة روتيني لتحرير الوجبات Batches و التحقق

من ثباتها، و كاختبار أساسي أثناء تنفيذ دراسات التكافؤ الحيوي حيث يعطي مؤشراً و فكرة عن سلوك المستحضر حيوياً و في بعض الحالات يكون بديلاً عن الدراسات في الأحياء، برزت أهمية اختبار الذوبان للمستحضرات المحلية المدروسة في عدة أوساط ومقارنة سلوكها مع سلوك مستحضرات مرجعية مدروسة حيوياً بإنشاء مرتسمات الذوبان لها في هذه الأوساط.

- و بما أن البحث يهدف إلى مقارنة معالم جودة مستحضرات الأدوية الخافضة لسكر الدم ذات الجرعات المنخفضة مع المستحضرات حاملة براءة التصنيع، فقد اختير مجموعة من الأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية المتوافرة محلياً - الموضحة في الجدول (١٠) [١٠٤] - و هي الأدوية التي تتواجد بتركيز ٥ ملغ أو أقل؛ و في حال تواجد أكثر من تركيز جرعي للمستحضر، اختير التركيز المصنع منه أكبر عدد من الأصناف محلياً، و بالتالي كانت المستحضرات المدروسة هي المستحضرات الحاوية على غليميبيريد Glimepiride بتركيز ٢ ملغ، غليبيزيد Glipizide بتركيز ٥ ملغ، غليبوريد Glyburide بتركيز ٥ ملغ، و ريباغلينيد Repaglinide بتركيز ١ ملغ.

الجدول (١٠) خافضات سكر الدم الفموية المتوافرة في مستحضرات محلية مع تراكيزها الجرعية

المادة الفعالة	التراكيز الجرعية
غليبيزيد Glipizide	٢.٥ ملغ، ٥ ملغ و ١٠ ملغ
غليبوريد Glyburide	٥ ملغ
غليميبيريد Glimepiride	١ ملغ، ٢ ملغ، ٣ ملغ و ٤ ملغ
ريباغلينيد Repaglinide	٠.٥ ملغ، ١ ملغ و ٢ ملغ
بيوغليتازون Pioglitazone	١٥ ملغ، ٣٠ ملغ و ٤٥ ملغ
ميغليتول Miglitol	٢٥ ملغ، ٥٠ ملغ و ١٠٠ ملغ
سيتاغليبتين Sitagliptin	٥٠ ملغ و ١٠٠ ملغ
فيلداغليبتين Vildagliptin	٥٠ ملغ
غليكلازيد Gliclazide	٣٠ ملغ و ٨٠ ملغ
ناتيغلينيد Nateglinide	٦٠ ملغ و ١٢٠ ملغ
ميتفورمين هيدروكلورايد Metformin HCl	٥٠٠ ملغ، ٨٥٠ ملغ و ١٠٠٠ ملغ

المواد و الطرائق
MATERIALS AND METHODS

نفذت التجارب العملية في:

* مخبر الدراسات العليا - قسم المراقبة الدوائية في جامعة دمشق

* مخابر رقابة الجودة التابعة لشركة دياموند فارما للصناعات الدوئية

* مخابر الرقابة الدوائية في وزارة الصحة

١- الأجهزة و الأدوات:

استخدمت لتنفيذ البحث الأجهزة التالية:

* جهاز كروماتوغرافيا سائلة رفيعة الإنجاز HPLC نوع (LA Chrom ELITE, VWR Hitachi, Germany) مزود بـ L-2130 pump، L-2200 auto sampler، L-2300 column oven و UV photo diode array detector L-2455 من شركة Hitachi - Japan و EZ Chrom ELITE software لمعالجة البيانات.

* جهاز كروماتوغرافيا سائلة رفيعة الإنجاز HPLC نوع Jasco مزود بـ UV photo diode array detector و Borwen software لمعالجة البيانات.

* عمود C18 (250 X 4.6 mm, 5 µm) من شركة Knauer - Germany

* عمود C18 (250 X 4.6 mm, 5 µm) من شركة Knauer - Germany

* جهاز اختبار التفتت نوع DTG 3000 من شركة Copley - UK

* جهاز اختبار الذوبان نوع DIS 6000 من شركة Copley - UK

* جهاز قياس قيم الباهاء pH meter نوع PB11 من شركة Sartorius - Germany

* ميزان حساس نوع ED224S حساسيته 0.0001 ملغ من شركة Sartorius - Germany

* جهاز أمواج فوق الصوتية Ultrasonic من شركة Cole-Parmer - USA

* محرك مغناطيسي من شركة Cole-Parmer - USA

* مراشح Filters nylon syringe 0.45 µm من شركة Sartorius - Germany

* مراشح Filter type A 0.45 µm مسامية 0.45 µm من شركة Sartorius - Germany

* مراشح Filters MN 713 من شركة Macherey–Nagel - Germany

٢- المواد و المحلات: استخدمت المواد و المحلات التالية الموضحة في الجدول (١١).

٣- المعياريات و العينات:

* تم الحصول على معياريات المواد المدروسة من شركة SIGMA-ALDRICH®

* تم الحصول على معياريات (Working Standards) من مخابر الرقابة الدوائية في وزارة الصحة

* تم الحصول على المستحضرات المحلية المتوافرة من كل من غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد من صيدلية المجتمع.

* تم استخدام المستحضرات الموضحة في الجدول (١٢) كمستحضرات مرجعية.

الجدول (١١) المواد والمحلات المستخدمة في تنفيذ التجارب العملية

المادة	الشركة المصنعة
ميتانول HPLC grade	SHAM LAB
أسيتونتريل HPLC grade	SHAM LAB
حمض هيدروكلورايد	SHAM LAB
حمض فوسفوريك	Merck
فوسفات الأمونيوم ثنائي الهيدروجين	Merck
فوسفات الصوديوم ثنائي الهيدروجين	Merck
فوسفات البوتاسيوم ثنائي الهيدروجين	Scharlan
فوسفات الصوديوم وحيد الهيدروجين	SHAM LAB
هيدروكسيد الصوديوم عالي النقاوة	SHAM LAB
كلوريد الصوديوم	SHAM LAB
ماء مقطر Distilled water	-

الجدول (١٢) المستحضرات المستخدمة كمستحضرات مرجعية

المادة الفعالة	اسم المستحضر	المصنع	رقم الوجبة	تاريخ انتهاء الصلاحية
غليميبيريد Glimepiride	Amaryl	Sanofi-aventis Germany	A479	1/2015
غليبيزيد Glipizide	Glibenase	LAPHAL INDUSTRIES France	A264504	8/2015
غليبوريد Glyburide	Daonil	Sanofi-aventis France	2JP7A	2/2015
ريباغلينيد Repaglinide	Repaglinide arrow	ARROW Denmark	DU4661X	2/2015

٤- تحضير المحاليل:

٤-١- تحضير محاليل الطريقة المعتمدة لمقايسة المركبات المدروسة ضمن الأقراص:

- *الدارئة*: محلول ٠.٥ غ/٥٠٠ مل من فوسفات الصوديوم ثنائي الهيدروجين في الماء و ضبط الباهاء pH حتى ٢.٨ بحمض فوسفوريك ١٠%.
- *الطور المتحرك*: أسيتونتريل و الدارئة بنسبة (٦٠:٤٠).
- *المحلول المعياري*: حضر محلول بتركيز ٨٠ مكغ/مل من كل من غليميبيريد، غليبيزيد و ريباغلينيد و بتركيز ١٠٠ مكغ/مل من غليبوريد في الميتانول، بمساعدة الأمواج فوق الصوتية.
- *محلول العينة*:

• **غليميبيريد Glimepiride**: حضر بوزن و طحن ٢٠ قرص من المستحضر، ثم نقل وزنة من مسحوق الأقراص تكافئ ٢ ملغ من غليميبيريد إلى بالون ٢٥ مل، و بعدها إضافة ٢٠ مل من الميتانول و مزج باستخدام الأمواج فوق الصوتية، ثم إكمال إلى الحجم بالميتانول، و أخيراً ترشيح المحلول الناتج.

• **غليبيزيد Glipizide**: حضر بوزن وطحن ٢٠ قرص من المستحضر، ثم نقل وزنة من مسحوق الأقراص تكافئ ٥ ملغ من غليبيزيد إلى بالون ٢٥ مل، و إضافة ٢٠ مل من الميتانول و مزج باستخدام الأمواج فوق الصوتية، ثم إكمال إلى الحجم بالميتانول، و بعدها تمديد ٤ مل من المحلول الأخير إلى ١٠ مل بالميتانول، و أخيراً ترشيح المحلول الناتج.

• **غليبوريد Glyburide**: حضر بوزن و طحن ٢٠ قرص من المستحضر، نقل وزنة من مسحوق الأقراص تكافئ ٥ ملغ من غليبوريد إلى بالون ٥٠ مل، إضافة ٤٠ مل من الميتانول، مزج باستخدام الأمواج فوق الصوتية، ثم إكمال إلى الحجم بالميتانول، و ترشيح المحلول الناتج.

• **ريباغلينيد Repaglinide** : حضر بوزن و طحن ٢٠ قرص من المستحضر، نقل وزنة من مسحوق الأقراص تكافئ ٢ ملغ من ريباغلينيد إلى بالون ٢٥ مل، إضافة ٢٠ مل من الميتانول، مزج باستخدام الأمواج فوق الصوتية، ثم إكمال إلى الحجم بالميتانول، و ترشيح المحلول الناتج.

٤-٢- تحضير محاليل التحقق من مصدوقية الطريقة للاستخدام في مقايسة المركبات في الأقراص:

أ- محاليل الخطية:

• *المحلول المعياري الأم*: حضر محلول بتركيز ١٠٠٠% من كل مركب، أي بتركيز ٨٠٠ مكغ/مل من كل من غليميبيريد، غليبيزيد و ريباغلينيد و بتركيز ١٠٠٠ مكغ/مل من غليبوريد في الميتانول، بمساعدة الأمواج فوق الصوتية.

• *محاليل الخطية*: حضرت محاليل بتركيز ٥٠% - ٨٠% - ١٠٠% - ١٢٠% و ٢٠٠% من التركيز المعياري بتمديد المحلول الأم لكل مركب بالتمديدات الموضحة في الجدول (١٣) باستخدام الميتانول.

الجدول (١٣) تمديدات المحاليل المعيارية الأم لتحضير محاليل دراسة خطية طريقة المقايسة في الأقراص

التركيز	الحجم المأخوذ من المحلول الأم	الحجم النهائي
٥٠%	٠.٥ مل	١٠ مل
٨٠%	٢ مل	٢٥ مل
١٠٠%	١ مل	١٠ مل
١٢٠%	٣ مل	٢٥ مل
٢٠٠%	٢ مل	١٠ مل

ب- محاليل المضبوطية:

تم تحضير محاليل المضبوطية بطريقة الإضافة المعيارية Standard addition method

- *محلول الأقراص الأم:* حضر محلول ٤٠٠% من مسحوق أقراص كل مركب، أي بتركيز ٣٢٠ مكغ/مل من كل من غليميبيريد، غليبيزيد و ريباغلينيد و بتركيز ٤٠٠ مكغ/مل من غليبوريد في الميتانول، بمساعدة الأمواج فوق الصوتية.
- *محلول المعياري الأم A*: حضر محلول ٤٠٠% من كل مركب، أي بتركيز ٣٢٠ مكغ/مل من كل من غليميبيريد، غليبيزيد و ريباغلينيد و بتركيز ٤٠٠ مكغ/مل من غليبوريد في الميتانول، بمساعدة الأمواج فوق الصوتية.
- *محلول المعياري الأم B*: حضر محلول ٥٠٠% من كل مركب، أي بتركيز ٤٠٠ مكغ/مل من كل من غليميبيريد، غليبيزيد و ريباغلينيد و بتركيز ٥٠٠ مكغ/مل من غليبوريد في الميتانول، بمساعدة الأمواج فوق الصوتية.
- *المحلول الشاهد Blank*: حضر بتمديد حجم من محلول الأقراص الأم لكل مركب لإعطاء محلول بتركيز ٨٠% باستخدام الميتانول.
- *محاليل المضبوطية*: حضرت بإضافة حجوم من المحاليل المعيارية الأم من كل مركب إلى الحجم المستخدم من محلول الأقراص الأم في المحلول الشاهد بحيث تعطي هذه الحجوم عند تمديدها إلى الحجم النهائي تركيز ٨٠% - ١٠٠% و ١٢٠% من التركيز المعياري و هي نسبة الإضافة من المادة، ثم تمديدها بالميتانول و ذلك حسب الجدول (١٤)، وكررت هذه العملية ٣ مرات عند كل تركيز.

الجدول (١٤) تمديدات المحاليل الأم لتحضير محاليل دراسة مضبوطية طريقة المقايسة في الأقراص

المحلول	الحجم المأخوذ من محلول الأقراص الأم	الحجم المأخوذ من المحلول المعياري الأم A	الحجم المأخوذ من المحلول المعياري الأم B	الحجم النهائي
الشاهد Blank	٢ مل	-	-	١٠ مل
٨٠%	٢ مل	٢ مل	-	١٠ مل
١٠٠%	٢ مل	-	٢ مل	١٠ مل
١٢٠%	٢ مل	٣ مل	-	١٠ مل

ت- محاليل الدقة:

أخذ عدد من الأقراص من كل مركب، حدد الوزن المتوسط لها كل على حدى، طحنت لتشكيل عينة متجانسة.

- *محاليل التكرارية*: أخذ من عينة الأقراص المتجانسة ٣ عينات تعادل نصف الوزن المتوسط لتحضير محاليل بتركيز ٥٠% و ٣ عينات تعادل الوزن المتوسط لتحضير محاليل بتركيز ١٠٠% و ٣ عينات تعادل ضعف الوزن المتوسط لتحضير محاليل بتركيز ٢٠٠% و حضرت كطريقة تحضير محلول العينة في طريقة المقايسة وذلك خلال يوم واحد.
- *محاليل الدقة المتوسطة*: كررت طريقة تحضير محاليل التكرارية على مدى ٣ أيام.

ث- محاليل المتانة:

حضر محلول عند التركيز ١٠٠% من تركيز المحلول المعياري من كل مركب.

ج- محاليل حد الكشف و حد الكم:

حضرت محاليل معيارية بتراكيز ٠.٤ مكغ/مل من كل غليميبيريد، غليبيزيد و ريباغلينيد و بتركيز ٠.٥ مكغ/مل من غليبوريد ابتداءً من محاليل معيارية أم بتركيز ٨٠٠ مكغ/مل من كل غليميبيريد، غليبيزيد و ريباغلينيد و بتركيز ١٠٠٠ مكغ/مل من غليبوريد بإجراء عدة تمديدات باستخدام الميتانول كمحل؛ و بعد تحديد حد الكم تم تحضير محاليل معيارية بتراكيز مساوية لحد الكم بتمديد المحاليل السابقة باستخدام الميتانول كمحل.

ح- محاليل النوعية و الانتقائية:

- *المحاليل المعيارية*: حضرت محاليل بتركيز ١٠٠% من التركيز المعياري من كل مركب، أي بتركيز ٨٠ مكغ/مل من كل من غليميبيريد، غليبيزيد و ريباغلينيد و بتركيز ١٠٠ مكغ/مل من غليبوريد في الميتانول، بمساعدة الأمواج فوق الصوتية.

- *محلول الغفل Placebo*: حضر بتطبيق طريقة تحضير العينة المطبقة في المقايسة على عينة من مزيج سواغات شائعة الاستخدام في تحضير الأقراص، و تتضمن أفيسيل Avicel، ستئرات المغنزيوم Magnesium Stearate، كروس بوفيدون Crospovidone، أيروزيل Aerosil، نشاء Starch، تالك Talc، تري كالسيوم فوسفات Tricalcium phosphate، لاكتوز Lactose؛ تم نقل عينة من مزيج السواغات تزن ٢٠٠ ملغ إلى بالون ٢٥ مل، إضافة ٢٠ مل من الميتانول، مزج باستخدام الأمواج فوق الصوتية، ثم إكمال إلى الحجم بالميتانول، و ترشيح المحلول الناتج.

٤-٣- تحضير محاليل التحقق من مصدوقية الطريقة للاستخدام في مقايسة المركبات المدروسة المتحررة من الأقراص في اختبارات الذوبان:

أ- محاليل الخطية و المجال:

- *محلول المعياري الأم A*: حضر محلول بتركيز ١٠٠ مكغ/مل من كل مركب في الميتانول، بمساعدة الأمواج فوق الصوتية.
- *محلول المعياري الأم B*: حضر محلول بتركيز٥٠ مكغ/مل من كل من غليبيزيد و غليبوريد، بتركيز ٢٠ مكغ/مل من غليميبيريد و ١٠ مكغ/مل من ريباغلينيد بتمديد المحلول المعياري الأم A باستخدام وسط الذوبان.
- *محاليل الخطية*: حضرت محاليل بتركيز١٠ % - ٣٠% - ٥٠%- ٨٠% و ١٠٠% من التركيز المعياري و ذلك بتمديد المحلول المعياري الأم B لكل مركب بالتمديدات الموضحة في الجدول (١٥) باستخدام وسط الذوبان، ثم تمديد ٥ مل من جميع المحاليل المعيارية النهائية إلى ١٠ مل بالطور المتحرك.

الجدول (١٥) تمديدات المحاليل المعيارية الأم B لتحضير محاليل دراسة خطية طريقة المقايسة في اختبارات الذوبان

التركيز	الحجم المأخوذ من المحلول الأم B	الحجم النهائي
%١٠	١ مل	١٠٠ مل
%٣٠	٣ مل	١٠٠ مل
%٥٠	٥ مل	١٠٠ مل
%٨٠	٨ مل	١٠٠ مل
%١٠٠	١٠ مل	١٠٠ مل

ب- محاليل المضبوطية:

تم تحضير محاليل المضبوطية بطريقة الاستعادة من الغفل Spiked – placebo recovery method

- *محلول الغفل Placebo*: حضر بنقل وزنة ٢٠٠ ملغ من مزيج السواغات شائعة الاستخدام في تحضير الأقراص إلى بالون معايرة ١٠٠٠ مل، إضافة ٩٠٠ مل من وسط الذوبان إلى بالون المعايرة، مزج باستخدام الأمواج فوق الصوتية لمدة ١ ساعة ثم ترشيح المحلول الناتج [٦٤].
- *محلول المعياري الأم A*: حضر محلول بتركيز ١٠٠ مكغ/مل من كل مركب في الميتانول، بمساعدة الأمواج فوق الصوتية.
- *محلول المعياري الأم B*: حضر محلول بتركيز ٥٠ مكغ/مل من كل من غليبيزيد و غليبوريد، بتركيز ٢٠ مكغ/مل من غليميبيريد و ١٠ مكغ/مل من ريباغلينيد بتمديد المحلول المعياري الأم B باستخدام بمحلول الغفل Placebo.
- *محاليل المضبوطية*: حضرت محاليل بتركيز ١٠ % - ٥٠% و ١٠٠% من التركيز المعياري و ذلك بتمديد حجوم من المحلول المعياري الأم B من كل مركب بحسب الجدول (١٦) بمحلول الغفل Placebo، ثم تمديد ٥ مل من جميع المحاليل النهائية إلى ١٠ مل بالطور المتحرك.
كررت هذه العملية ٣ مرات عند كل تركيز من كل مركب.

الجدول (١٦) تمديدات المحاليل المعيارية الأم B لتحضير محاليل مضبوطية طريقة المقايسة في اختبارات الذوبان

تركيز المحلول	الحجم المأخوذ من المحلول الأم B	الحجم النهائي
١٠%	١ مل	١٠٠ مل
٥٠%	٥ مل	١٠٠ مل
١٠٠%	١٠ مل	١٠٠ مل

ت- محاليل الدقة:

- *محاليل التكرارية*: محلول معياري بتركيز ١٠٠% من كل مركب حيث حضر محلول بتركيز ١٠٠ مكغ/مل من كل مركب في الميتانول، بمساعدة الأمواج فوق الصوتية، ثم مدد المحلول السابق حتى الحصول على محلول بتركيز ٥ مكغ/مل من كل من غليبيزيد و غليبوريد، بتركيز ٢ مكغ/مل من غليميبيريد و ١ مكغ/مل من ريباغلينيد باستخدام وسط الذوبان، و أخيراً تمديد ٥ مل من جميع المحاليل النهائية إلى ١٠ مل بالطور المتحرك.
- *محاليل الدقة المتوسطة*: كررت طريقة تحضير محاليل التكرارية على مدى ٣ أيام.

ث- محاليل حد الكشف و حد الكم:

استخدم محلول معياري بتركيز ١٠% من كل مركب حيث حضر محلول بتركيز ١٠٠ مكغ/مل من كل مركب في الميتانول، بمساعدة الأمواج فوق الصوتية، ثم مدد المحلول السابق عدة تمديدات حتى الحصول على محلول بتركيز ٠.٥ مكغ/مل من كل من غليبيزيد و غليبوريد، بتركيز ٠.٢ مكغ/مل من غليميبيريد و ٠.١ مكغ/مل من ريباغلينيد باستخدام وسط الذوبان، و أخيراً تمديد ٥ مل من جميع المحاليل النهائية إلى ١٠ مل بالطور المتحرك.

ج- محاليل النوعية و الانتقائية:

- *المحاليل المعيارية*: محلول معياري بتركيز ١٠٠% من كل مركب حيث حضر محلول بتركيز ١٠٠ مكغ/مل من كل مركب في الميتانول، بمساعدة الأمواج فوق الصوتية، ثم مدد المحلول السابق حتى الحصول على محلول بتركيز ٥ مكغ/مل من كل من غليبيزيد و غليبوريد، بتركيز ٢ مكغ/مل من غليميبيريد و ١ مكغ/مل من ريباغلينيد باستخدام وسط الذوبان، و أخيراً تمديد ٥ مل من جميع المحاليل النهائية إلى ١٠ مل بالطور المتحرك.
- *محلول الغفل Placebo*: حضر بنقل وزنة ٢٠٠ ملغ من مزيج السواغات شائعة الاستخدام في تحضير الأقراص إلى بالون معايرة ١٠٠٠ مل، إضافة ٩٠٠ مل من وسط الذوبان إلى بالون المعايرة، مزج باستخدام الأمواج فوق الصوتية لمدة ١ ساعة ثم ترشيح المحلول الناتج، و أخيراً تمديد ٥ مل من المحلول النهائي إلى ١٠ مل بالطور المتحرك.

٥- اختبارات الذوبان المطبقة على المستحضرات المحلية و المرجعية:

٥-١- تحضير أوساط الذوبان:

- *دارئة حمض هيدروكلورايد pH 1.2*: حضر بإذابة ٢.٩٢ غ من كلوريد الصوديوم في ٢٥٠ مل من الماء المقطر، إضافة ٤٢٥ مل من حمض هيدروكلورايد 0.2 N و التأكد من قيمة الباهاء pH ثم إكمال الحجم إلى ١٠٠٠ مل بالماء [١٨].
- *دارئة فوسفات pH 4.5*: حضر بإذابة ١٣.٦١ غ من فوسفات البوتاسيوم ثنائي الهيدروجين في ٧٥٠ مل من الماء المقطر، و ضبطت قيمة الباهاء pH حتى ٤.٥ بهيدروكسيد الصوديوم 0.1 N ثم إكمال الحجم حتى ١٠٠٠ مل بالماء [١٨].
- *دارئة فوسفات pH 6.8*: حضر بإذابة ٦.٨١ غ من فوسفات البوتاسيوم ثنائي الهيدروجين في ٢٥٠ مل من الماء المقطر، و إضافة ١١٢ مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم 0.2 N و التأكد من قيمة الباهاء pH ثم تم إكمال الحجم إلى ١٠٠٠ مل [١٨].
- *دارئة فوسفات pH 7.8*: حضر بإذابة ٠.٥٨ غ من فوسفات البوتاسيوم ثنائي الهيدروجين

و ٨.٨٦ غ من فوسفات الصوديوم وحيد الهيدروجين في ١٠٠٠ مل من الماء المقطر، و ضبطت قيمة الباهاء pH حتى ٧.٨ بحمض فوسفوريك ١٠% [١٠٥].

- *دارئة فوسفات pH 9.5*: حضر بإذابة ٦.٨ غ من فوسفات البوتاسيوم ثنائي الهيدروجين و ١.٩٩ غ من هيدروكسيد الصوديوم في ١٠٠٠ مل من الماء المقطر، و ضبطت قيمة الباهاء pH حتى ٩.٥ بهيدروكسيد الصوديوم 1 N [١٧].

٥-٢- تطبيق اختبارات الذوبان:

٥-٢-١- مستحضرات غليميبيريد Glimepiride:

تم إجراء اختبار الذوبان على مستحضرات أقراص غليميبيريد باستخدام الشروط الموضحة في الجدول (١٧)، على ٦ أقراص من كل مستحضر.

تم رفع درجة حرارة الوسط إلى ٣٧° ± ٠.٥°م و المحافظة على هذه الدرجة خلال فترة الاختبار، وسحبت عينات بحجم ١٠ مل من كل حوض من أحواض الذوبان في الفواصل الزمنية المحددة ورشحت، و تم تعويض الحجوم المسحوبة مباشرة بحجوم مكافئة من وسط الذوبان المستخدم.

الجدول (١٧) شروط اختبارات الذوبان المطبقة على المستحضرات المختبرة لأقراص غليميبيريد Glimepiride

وسط الاختبار	الحجم (مل)	الجهاز و السرعة (دورة/دقيقة)	أزمنة الاعتيان (دقيقة)
دارئة حمض هيدروكلورايد pH 1.2	٩٠٠	المجداف (٢)، ٧٥	١٠، ٢٠، ٣٠، ٤٥
دارئة فوسفات pH 4.5	٩٠٠	المجداف (٢)، ٧٥	١٠، ٢٠، ٣٠، ٤٥
دارئة فوسفات pH 6.8	٩٠٠	المجداف (٢)، ٧٥	١٠، ٢٠، ٣٠، ٤٥
دارئة فوسفات pH 7.8	٩٠٠	المجداف (٢)، ٧٥	٥، ١٠، ١٥، ٣٠

٥-٢-٢- مستحضرات غليبيزيد Glipizide:

تم إجراء اختبارات الذوبان على مستحضرات أقراص غليبيزيد باستخدام الشروط الموضحة في الجدول (١٨)، على ٦ أقراص من كل مستحضر.

تم رفع درجة حرارة الوسط إلى ٣٧° ± ٠.٥°م و المحافظة على هذه الدرجة خلال فترة الاختبار، وسحبت عينات بحجم ١٠ مل من كل حوض من أحواض الذوبان في الفواصل الزمنية المحددة ورشحت، و تم تعويض الحجوم المسحوبة مباشرة بحجوم مكافئة من وسط الذوبان المستخدم.

الجدول (١٨) شروط اختبارات الذوبان المطبقة على المستحضرات المختبرة لأقراص غليبيزيد Glipizide

وسط الاختبار	الحجم (مل)	الجهاز و السرعة (دورة/دقيقة)	أزمنة الاعتيان (دقيقة)
دارئة حمض هيدروكلورايد pH 1.2	٩٠٠	المجداف (٢)، ٧٥	١٠، ٢٠، ٣٠، ٤٥
دارئة فوسفات pH 4.5	٩٠٠	المجداف (٢)، ٧٥	١٠، ٢٠، ٣٠، ٤٥
دارئة فوسفات pH 6.8	٩٠٠	المجداف (٢)، ٧٥	١٠، ٢٠، ٣٠

٥-٢-٣- مستحضرات غليبوريد Glyburide:

تم إجراء اختبارات الذوبان على مستحضرات أقراص غليبوريد باستخدام الشروط الموضحة في الجدول (١٩)، على ٦ أقراص من كل مستحضر.

تم رفع درجة حرارة الوسط إلى ٣٧° ± ٠.٥°م و المحافظة على هذه الدرجة خلال فترة الاختبار، وسحبت عينات بحجم ١٠ مل من كل حوض من أحواض الذوبان في الفواصل الزمنية المحددة ورشحت، و تم تعويض الحجوم المسحوبة مباشرة بحجوم مكافئة من وسط الذوبان المستخدم.

الجدول (١٩) شروط اختبارات الذوبان المطبقة على المستحضرات المختبرة من أقراص غليبوريد Glyburide

وسط الاختبار	الحجم (مل)	الجهاز و السرعة (دورة/دقيقة)	أزمنة الاعتيان (دقيقة)
دارئة حمض هيدروكلورايد pH 1.2	٩٠٠	المجداف (٢)، ٧٥	١٠، ٢٠، ٣٠، ٤٥
دارئة فوسفات pH 4.5	٩٠٠	المجداف (٢)، ٧٥	١٠، ٢٠، ٣٠، ٤٥
دارئة فوسفات pH 6.8	٩٠٠	المجداف (٢)، ٧٥	١٠، ٢٠، ٣٠، ٤٥
دارئة فوسفات pH 9.5	٥٠٠	المجداف (٢)، ٧٥	١٠، ٢٠، ٣٠

٥-٢-٤- مستحضرات ريباغلينيد Repaglinide :

تم إجراء اختبار الذوبان على مستحضرات أقراص ريباغلينيد باستخدام الشروط الموضحة في الجدول (٢٠)، على ٦ أقراص من كل مستحضر.

تم رفع درجة حرارة الوسط إلى ٣٧° ± ٠.٥°م و المحافظة على هذه الدرجة خلال فترة الاختبار، وسحبت عينات بحجم ١٠ مل من كل حوض من أحواض الذوبان في الفواصل الزمنية المحددة ورشحت، و تم تعويض الحجوم المسحوبة مباشرة بحجوم مكافئة من وسط الذوبان المستخدم.

الجدول (٢٠) شروط اختبارات الذوبان المطبقة على المستحضرات المختبرة من أقراص ريباغلينيد Repaglinide

وسط الاختبار	الحجم (مل)	الجهاز و السرعة (دورة/دقيقة)	أزمنة الاعتيان (دقيقة)
دارئة حمض هيدروكلورايد pH 1.2	٩٠٠	المجداف (٢)، ٧٥	١٠، ٢٠، ٣٠
دارئة فوسفات pH 4.5	٩٠٠	المجداف (٢)، ٧٥	١٠، ٢٠، ٣٠، ٤٥
دارئة فوسفات pH 6.8	٩٠٠	المجداف (٢)، ٧٥	١٠، ٢٠، ٣٠، ٤٥

٥-٣- تحضير المحاليل:

- *غليميبيريد Glimepiride*: حضر المحلول المعياري بتحضير أولاً محلول بتركيز ١٠٠ مكغ/مل باستخدام الميتانول كمحل، ثم من هذا المحلول تم تحضير محلول بتركيز ٢ مكغ/مل بالتمديد بوسط الذوبان المستخدم، و أخيراً تمديد ٥ مل من المحلول الأخير إلى ١٠ مل بالطور المتحرك؛ و حضرت محاليل العينة بتمديد ٥ مل من العينات المسحوبة إلى ١٠ مل بالطور المتحرك.
- *غليبيزيد Glipizide*: حضر المحلول المعياري بتحضير أولاً محلول بتركيز ١٠٠ مكغ/مل باستخدام الميتانول كمحل، ثم من هذا المحلول تم تحضير محلول بتركيز ٥ مكغ/مل بالتمديد بوسط الذوبان المستخدم، و أخيراً تمديد ٥ مل من المحلول الأخير إلى ١٠ مل بالطور المتحرك؛ كما حضرت محاليل العينة بتمديد ٥ مل من العينات المسحوبة إلى ١٠ مل بالطور المتحرك.
- *غليبوريد Glyburide*: حضر المحلول المعياري بتحضير أولاً محلول بتركيز ١٠٠ مكغ/مل باستخدام الميتانول كمحل، ثم من هذا المحلول تم تحضير محلول بتركيز ٥ مكغ/مل بالتمديد بوسط الذوبان المستخدم، و أخيراً تمديد ٥ مل من المحلول الأخير إلى ١٠ مل بالطور المتحرك؛ كما حضرت محاليل العينة بتمديد ٥ مل من العينات المسحوبة إلى ١٠ مل بالطور المتحرك.
- *ريباغلينيد Repaglinide*: حضر المحلول المعياري بتحضير أولاً محلول بتركيز ١٠٠ مكغ/مل باستخدام الميتانول كمحل، ثم من هذا المحلول تم تحضير محلول بتركيز ١ مكغ/مل بالتمديد بوسط الذوبان المستخدم، و أخيراً تمديد ٥ مل من المحلول الأخير إلى ١٠ مل بالطور المتحرك، و حضرت محاليل العينة بتمديد ٥ مل من العينات المسحوبة إلى ١٠ مل بالطور المتحرك.

٥-٣- طريقة مقايسة المركبات المدروسة المتحررة من الأقراص في اختبارات الذوبان:

- *الدارئة*: حضر محلول ٠.٥ غ/٥٠٠ مل من فوسفات الصوديوم ثنائي الهيدروجين في الماء، و ضبطت قيمة الباهاء pH حتى ٢.٨ بحمض فوسفوريك ١٠%.
- *الطور المتحرك*: أسيتونتريل و الدارئة بنسبة (٦٠:٤٠).
- *العمود*: C18 (250 × 4.6 mm, 5 µm)
- *درجة حرارة العمود*: ٣٠°م.

- *معدل التدفق*: ١ مل/دقيقة.
- *حجم الحقنة*: ٥٠ ميكروليتر.
- *المكشاف*: PDA عند طول موجة ٢٣٠ نم لكل من غليميبيريد، غليبيزيد و غليبوريد و طول موجة ٢٤٥ نم لريباغلينيد.

النتائج
RESULTS

١- اختيار طريقة تحليل كمي تعتمد على الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجاز HPLC لمقايسة المركبات المدروسة في الأقراص و في اختبارات الذوبان المطبقة على الأقراص

١-١- تطبيق بعض الطرائق الدستورية لمقايسة المركبات المدروسة في الأقراص:

١-١-١- غليميبيريد Glimepiride:

تم تطبيق طريقة مقايسة أقراص غليميبيريد الواردة في دستور الأدوية الأمريكي USP 35 [١٧].

١-١-٢- غليبيزيد Glipizide:

تم تطبيق طريقة مقايسة أقراص غليبيزيد الواردة في دستور الأدوية الأمريكي USP 35 [١٧].

١-١-٣- غليبوريد Glyburide:

تم تطبيق طريقة مقايسة أقراص غليبوريد (غليبينكلاميد) الواردة في دستور الأدوية البريطاني BP 2013 [١٨].

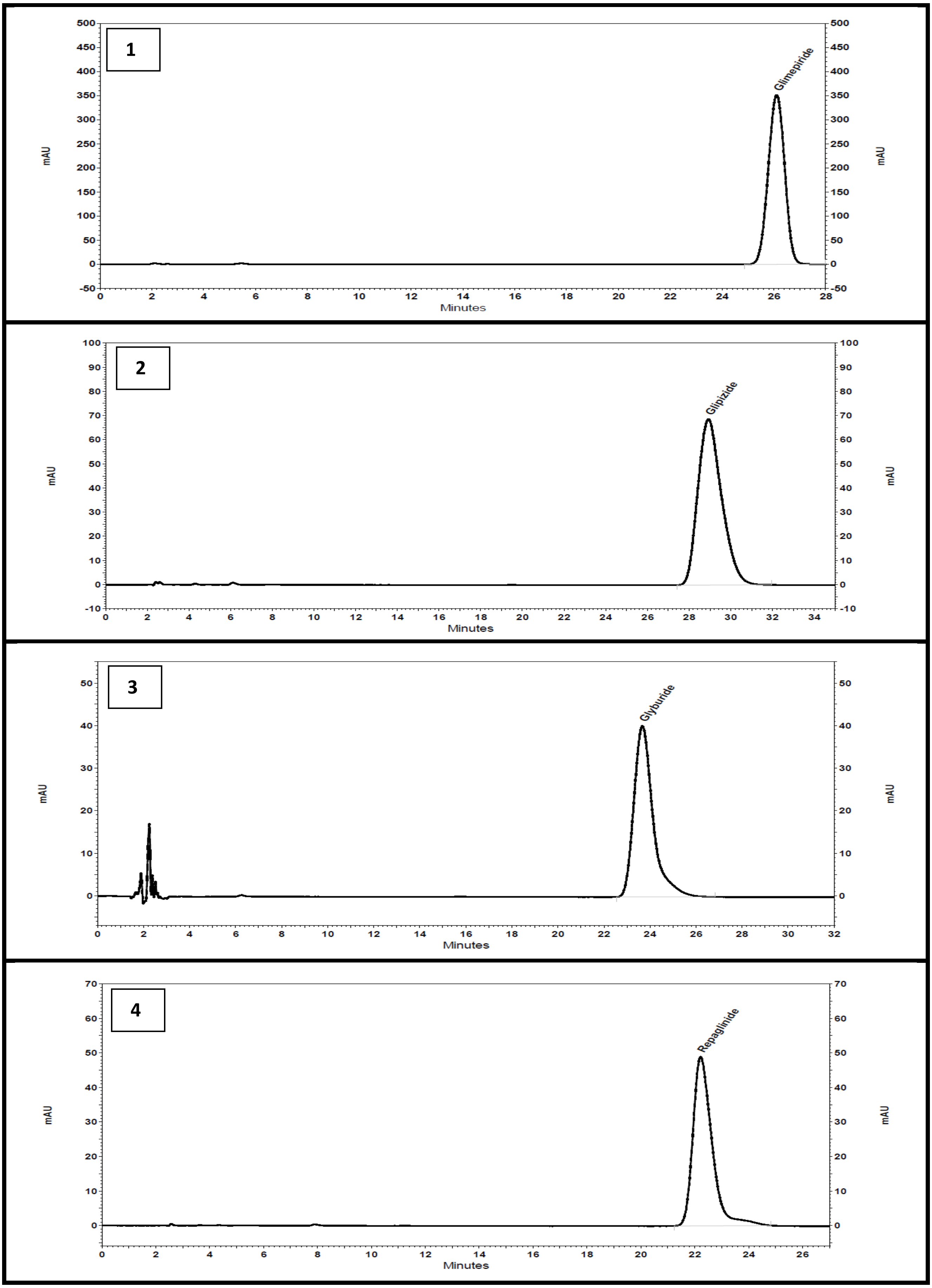
١-١-٤- ريباغلينيد Repaglinide :

تم تطبيق طريقة مقايسة أقراص ريباغلينيد الواردة في دستور الأدوية الأمريكي USP 35 [١٧].

و يوضح الشكل (٣) المخططات الكروماتوغرافية لمحاليل العينة عند تطبيق الطرق الدستورية لمقايسة كل من غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد في أقراصها، حيث ظهرت قمم بالمعالم الموضحة في الجدول (٢١).

الجدول (٢١) بعض معالم قمم المركبات المدروسة الناتجة عند تطبيق الطرائق الدستورية لمقايسة هذه المركبات في أقراصها

المركب	غليميبيريد Glimepiride	غليبيزيد Glipizide	غليبوريد Glyburide	ريباغلينيد Repaglinide
زمن الاحتباس	26.11 min	28.93 min	23.67 min	22.17 min
معامل التذييل	0.99	1.27	1.46	1.39
عدد الصفائح النظرية	7674	2898	4235	4870



الشكل (٣) المخططات الكروماتوغرافية لمحاليل العينات عند تطبيق الطرائق الدستورية لمقايسة كل من أقراص
(1) غليميبيريد Glimepiride (2) غليبيزيد Glipizide (3) غليبوريد Glyburide (4) ريباغلينيد Repaglinide

١-٢- اختيار واعتماد طريقة واحدة لمقايسة المركبات الأربعة ضمن الأقراص:

لاعتماد طريقة مقايسة واحدة للمركبات الأربعة في الأقراص أجريت عدة تعديلات على الطريقة الدستورية لمقايسة أقراص غليمبيريد و ذلك على تركيب الطور المتحرك و قيمة باهاء pH دارئة الفوسفات و المذيب المستخدم و طبقت على أقراص المركبات المدروسة حتى الوصول إلى طريقة واحدة قابلة للتطبيق على أقراص جميع المركبات المدروسة تعطي قمم للمركبات بأزمنة احتباس مناسبة و متثابتات ملاءمة نظام مقبولة.

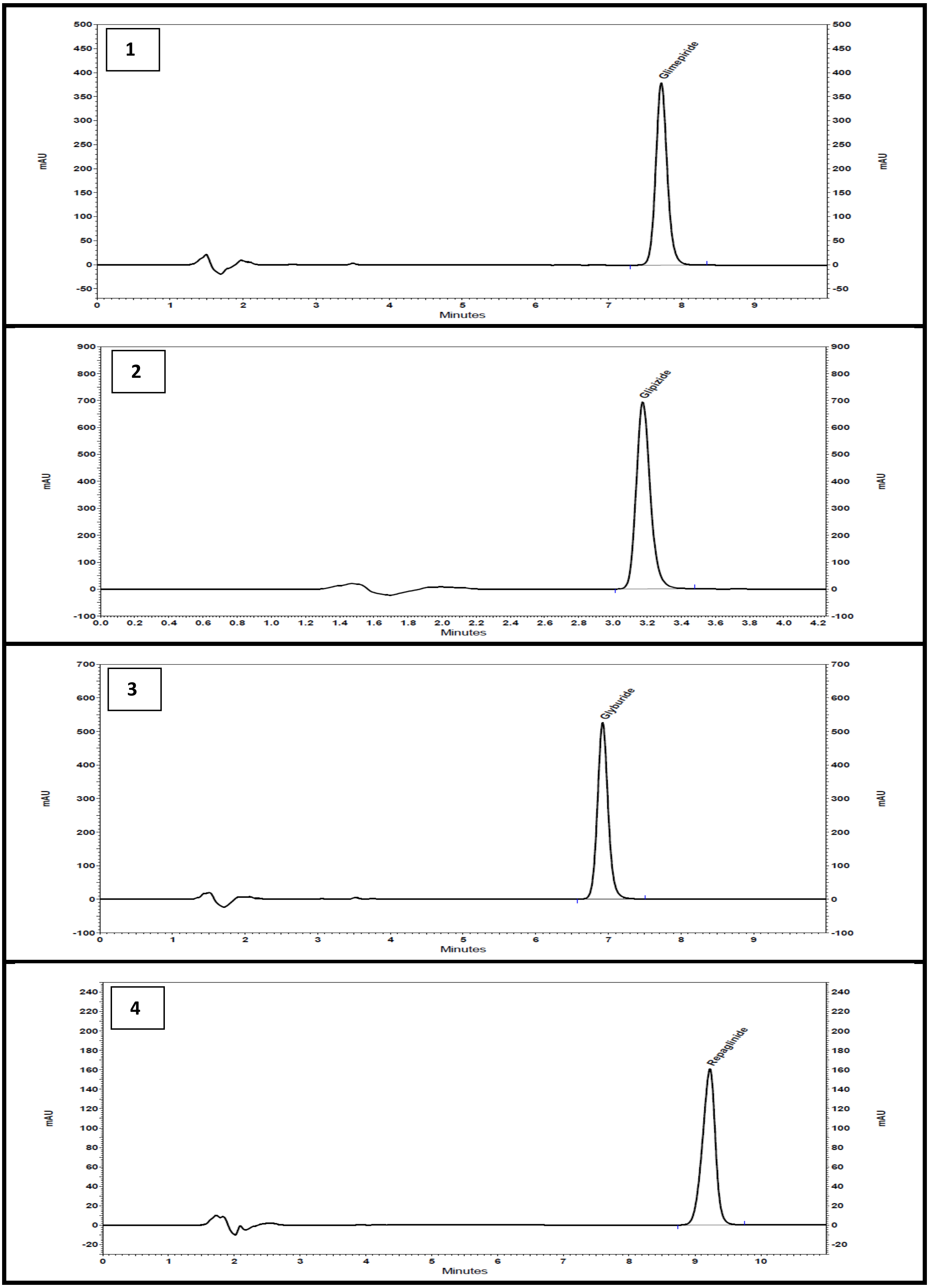
فكانت الطريقة المناسبة لمقايسة المركبات الأربعة المدروسة في أقراصها التي تم اعتمادها هي الطريقة التالية:

- *الدارئة*: محلول ٠.٥ غ/٥٠٠ مل من فوسفات الصوديوم ثنائي الهيدروجين في الماء و ضبط الباهاء pH حتى ٢.٨ بحمض فوسفوريك ١٠%.
- *الطور المتحرك*: أسيتونتريل و الدارئة بنسبة (٦٠:٤٠).
- *المحل*: ميتانول.
- *العمود*: C18 (250 X 4.6 mm, 5 µm)
- *درجة الحرارة*: ٣٠°م.
- *معدل التدفق*: ١ مل/دقيقة.
- حجم *الحقنة*: ٢٠ ميكروليتر.
- *المكشاف*: PDA عند طول موجة ٢٣٠ نم لكل من غليميبريد، غليبيزيد و غليبوريد، و طول موجة ٢٤٥ نم لريباغلينيد.

و عند تطبيق هذه الطريقة كانت بعض متثابتات ملاءمة النظام لقمم المركبات الناتجة كما هو موضح في الجدول (٢٢)، كما يوضح الشكل (٤) المخططات الكروماتوغرافية لمحاليل معيارية للمركبات المدروسة عند تطبيق الطريقة المعتمدة كطريقة مقايسة.

الجدول (٢٢) بعض متثابتات ملاءمة النظام لقمم المركبات المدروسة الناتجة عند تطبيق الطريقة المعتمدة كطريقة مقايسة

المركب	غليبيزيد Glipizide	غليبوريد Glyburide	غليميبيريد Glimepiride	ريباغلينيد Repaglinide
زمن الاحتباس	3.17 min	6.93 min	7.73 min	9.22 min
معامل التذييل	1.17	1.10	1.10	1.01
عدد الصفائح النظرية	8113	10793	11794	9460



الشكل (٤) المخططات الكروماتوغرافية للمحاليل المعيارية للمركبات المدروسة عند تطبيق الطريقة المعتمدة كطريقة مقايسة

(1) غليميبيريد Glimepiride (2) غليبيزيد Glipizide (3) غليبوريد Glyburide (4) ريباغلينيد Repaglinide

١-٣- تطبيق الطريقة المعتمدة لمقايسة المركبات المدروسة المتحررة من الأقراص في اختبارات الذوبان:

تم التأكد من ملاءمة استخدام الطريقة المعتمدة للمقايسة كطريقة لمقايسة المركبات الدروسة المتحررة من الأقراص في اختبارات الذوبان، حيث تم تطبيق هذه الطريقة على عينات من المركبات المدروسة ضمن أوساط الذوبان المستخدمة لتحديد التكافؤ في الزجاج بقيم باهاء مختلفة (pH 1.2، pH 4.5 و pH 6.8) إضافة لبعض الأوساط الدستورية و ذلك بالتراكيز المتوقعة ضمن الحجم في حوض الذوبان.

و عند تطبيق هذه الطريقة على محاليل معيارية في كل من أوساط الذوبان المستخدمة كانت بعض متثابتات ملاءمة النظام لقمم غليمبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد كما هو موضح في الجدول (٢٣)؛ كما يوضح الشكل (٥)، (٦)، (٧) و (٨) المخططات الكروماتوغرافية للمحاليل المعيارية للمركبات المدروسة في أوساط الذوبان المختلفة عند تطبيق الطريقة المعتمدة.

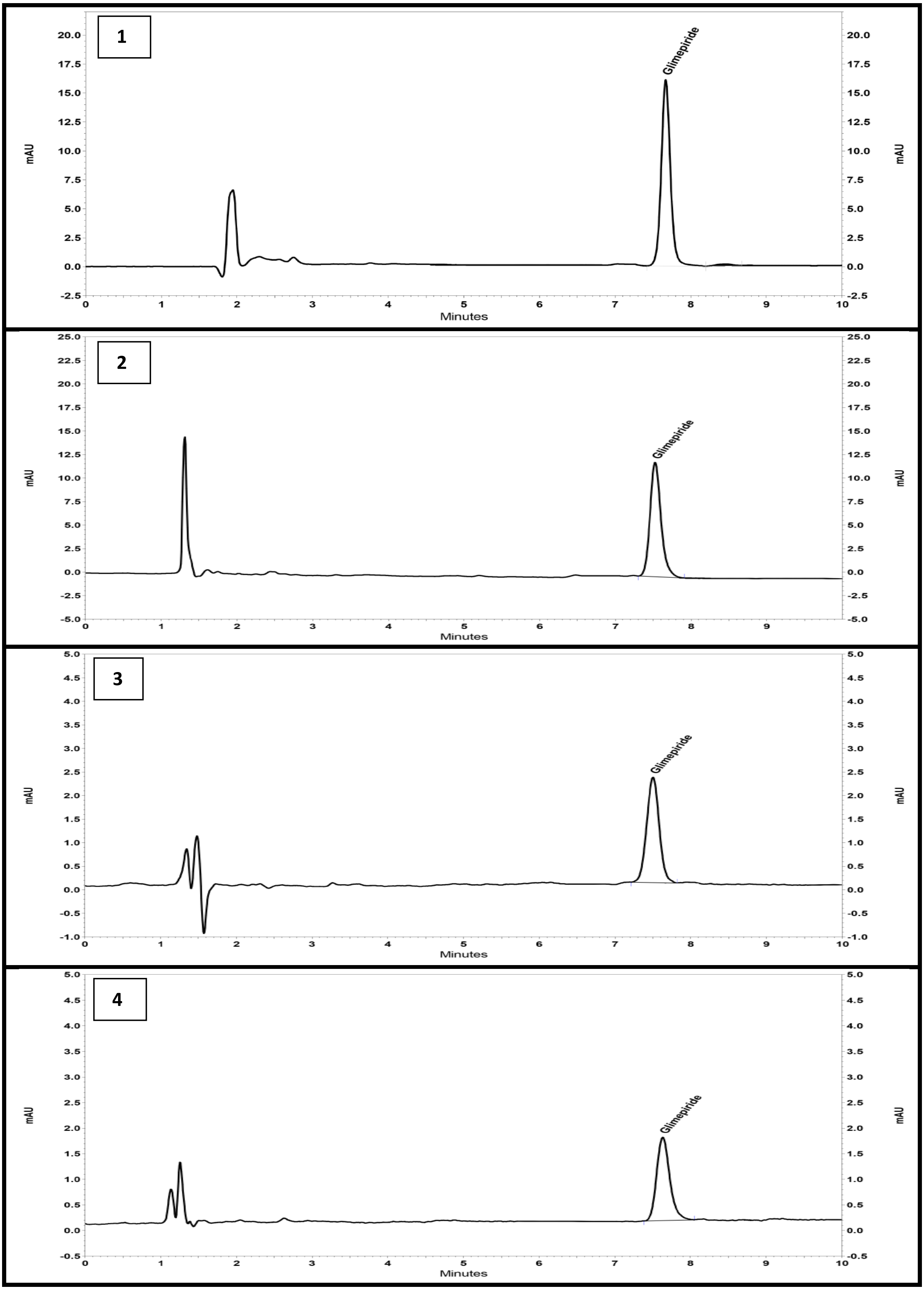
الجدول (٢٣) بعض متثابتات ملاءمة النظام لقمم المركبات المدروسة عند تطبيق الطريقة المعتمدة على محاليل معيارية في أوساط الذوبان المختلفة

غليمبيريد Glimepiride				
pH	**1.2**	**4.5**	**6.8**	**7.8**
زمن الاحتباس	7.67 min	7.59 min	7.53 min	7.63 min
معامل التذييل	1.07	1.20	1.01	1.22
عدد الصفائح النظرية	10368	11820	8396	6748

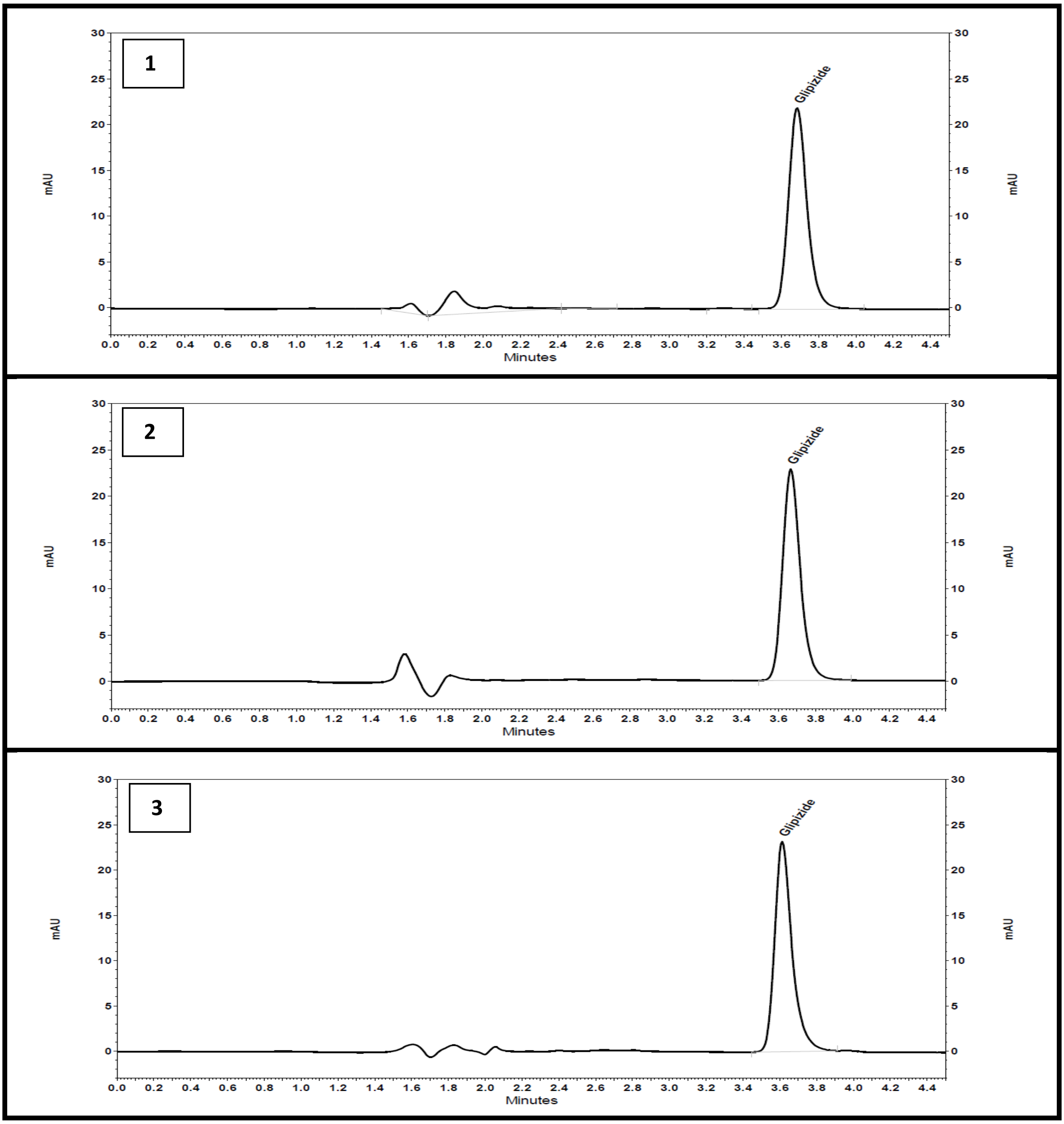
غليبيزيد Glipizide			
pH	**1.2**	**4.5**	**6.8**
زمن الاحتباس	3.68 min	3.67 min	3.61 min
معامل التذييل	1.17	1.21	1.35
عدد الصفائح النظرية	6647	7154	7471

غليبوريد Glyburide				
pH	**1.2**	**4.5**	**6.8**	**9.5**
زمن الاحتباس	6.53 min	6.51 min	6.64 min	6.77 min
معامل التذييل	1.25	1.27	1.26	1.19
عدد الصفائح النظرية	8332	8618	7210	5005

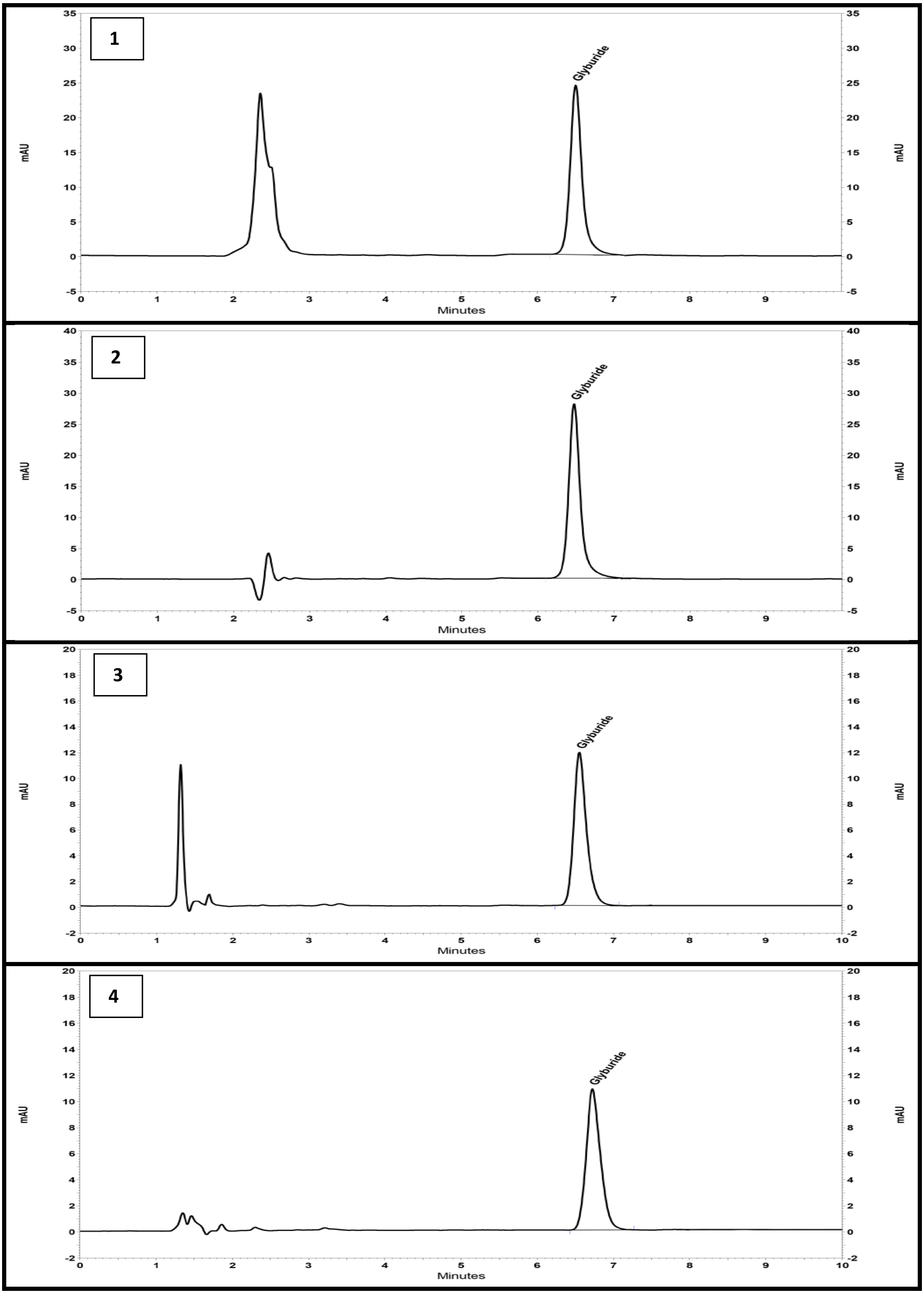
ريباغلينيد Repaglinide			
pH	**1.2**	**4.5**	**6.8**
زمن الاحتباس	8.24 min	8.52 min	8.51 min
معامل التذييل	1.47	1.18	1.11
عدد الصفائح النظرية	5057	9585	9833



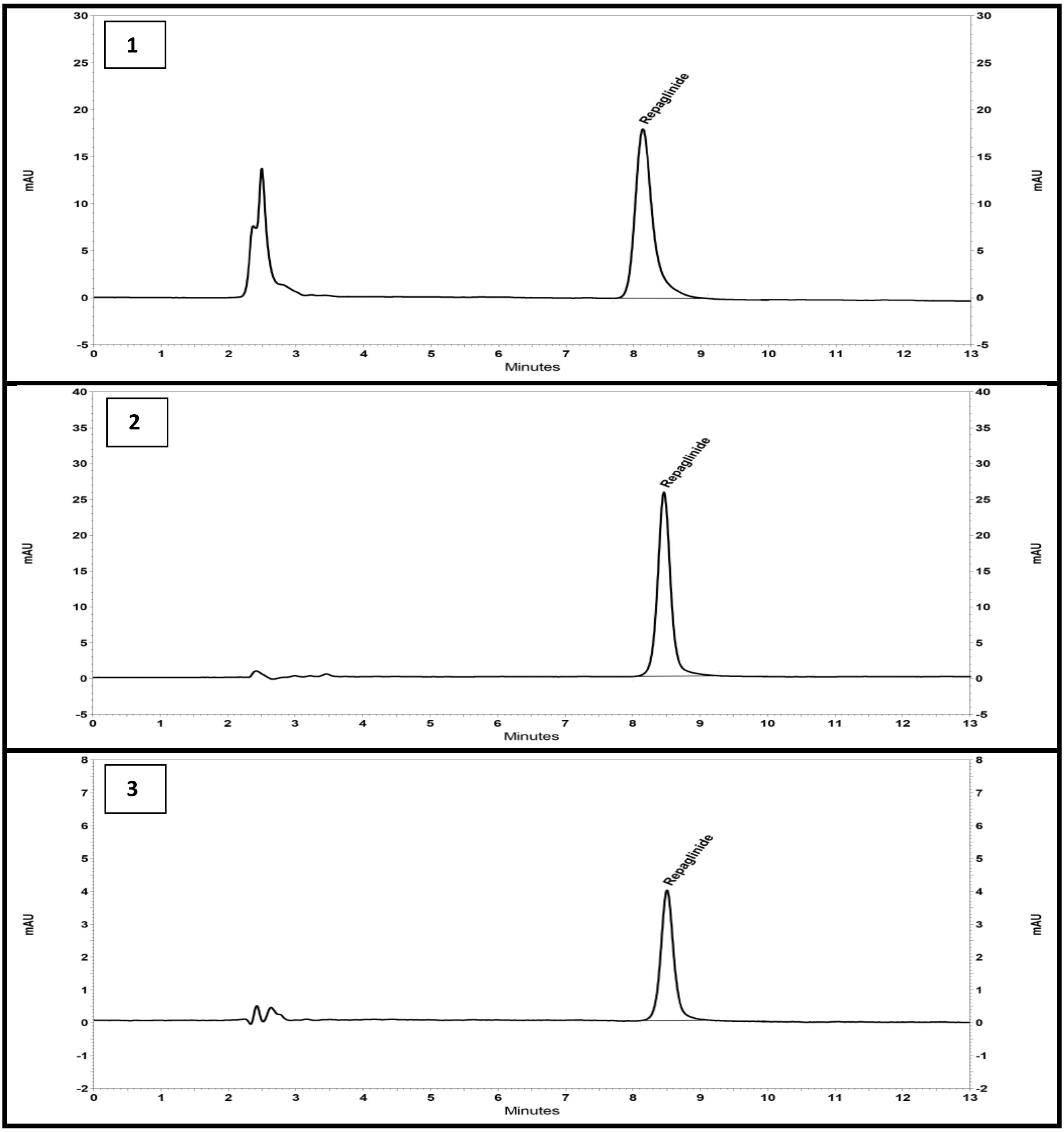
الشكل (٥) المخططات الكروماتوغرافية للمحاليل المعيارية من غليميبيريد Glimepiride في أوساط ذوبان مختلفة عند تطبيق الطريقة المعتمدة (1) وسط pH 1.2 (2) وسط pH 4.5 (3) وسط pH 6.8 (4) وسط pH 7.8



الشكل (٦) المخططات الكروماتوغرافية للمحاليل المعيارية من غليبيزيد Glipizide في أوساط ذوبان مختلفة عند تطبيق الطريقة المعتمدة (1) وسط pH 1.2 (2) وسط pH 4.5 (3) وسط pH 6.8



الشكل (٧) المخططات الكروماتوغرافية للمحاليل المعيارية من غليبوريد Glyburide في أوساط ذوبان مختلفة عند تطبيق الطريقة المعتمدة (1) وسط pH 1.2 (2) وسط pH 4.5 (3) وسط pH 6.8 (4) وسط pH 9.5



الشكل (٨) المخططات الكروماتوغرافية للمحاليل المعيارية من ريباغلينيد Repaglinide في أوساط ذوبان مختلفة عند تطبيق الطريقة المعتمدة (1) وسط pH 1.2 (2) وسط pH 4.5 (3) وسط pH 6.8

٢- التحقق من مصدوقية طريقة المقايسة المطبقة

٢-١- التحقق من مصدوقية الطريقة للاستخدام في مقايسة المركبات في الأقراص:

تم إجراء التحقق من مصدوقية طريقة المقايسة لكل مركب على حدى، و ذلك بالتحقق من الانتقائية، الخطية، المضبوطية، الدقة، المتانة و حد الكشف و حد الكم [١٧، ٩٧ – ٩٩].

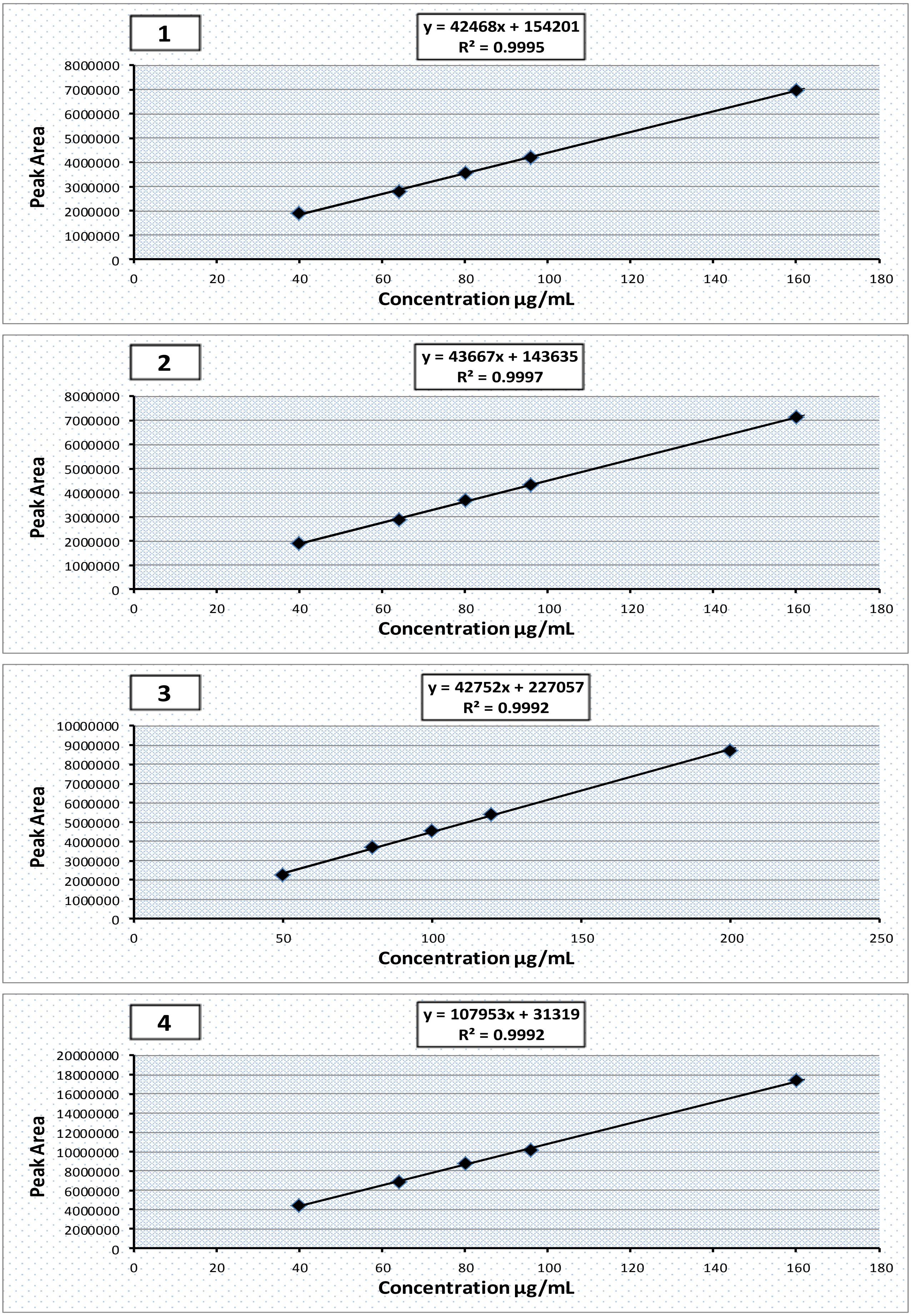
٢-١-١- الخطية و المجال:

بعد حقن خمس حقنات من محلول معياري عند التركيز ١٠٠% للتحقق من ملاءمة النظام، تم حقن محاليل الخطية المحضرة من كل مركب، وتسجيل مساحات القمم الناتجة، وللتحقق من خطية الطريقة بالنسبة لكل مركب، تم إنشاء المنحني المعياري للمساحات الناتجة مقابل التراكيز و حساب معامل الارتباط و معادلة الخطية، و يوضح الجدول (٢٤) نتائج دراسة خطية الطريقة مع نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام لكل مركب من المركبات المدروسة، و يوضح الشكل (٩) المنحنيات المعيارية مع معامل الارتباط و معادلة خطية طريقة المقايسة في الأقراص لكل من المركبات المدروسة.

الجدول (٢٤) نتائج دراسة خطية طريقة المقايسة في الأقراص لكل من المركبات المدروسة مع نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام لقمم هذه المركبات

Drug	Glimepiride		Glipizide		Glyburide		Repaglinide	
System Suitability								
Area RSD%	0.36		0.62		1.03		0.48	
RT RSD%	0.97		0.47		0.09		0.36	
Linearity								
Con. %	Con. (µg/mL)	Area	Con. (µg/mL)	Area	Con. (µg/mL)	Area	Con. (µg/mL)	Area
50	40	1895772	40	1915496	50	2269126	40	4451643
80	64	2811615	64	2885304	80	3696981	64	6871293
100	80	3578198	80	3675023	100	4559003	80	8772386
120	96	4208520	96	4320517	120	5390999	96	10175777
200	160	6962972	160	7135400	200	8732968	160	17384947
R2		**0.9995**		**0.9997**		**0.9992**		**0.9992**

Area RSD%: RSD% of Peaks areas
RT RSD%: RSD% of Retention times
Con.: Concentration



الشكل (٩) المنحنيات المعيارية مع معامل الارتباط و معادلة خطية طريقة المقايسة في الأقراص

(1) غليميبيريد Glimepiride (2) غليبيزيد Glipizide (3) غليبوريد Glyburide (4) ريباغلينيد Repaglinide

٢-١-٢- المضبوطية:

بعد حقن خمس حقنات من محلول معياري عند التركيز ١٠٠% للتحقق من ملاءمة النظام، تم حقن محاليل المضبوطية المحضرة من كل مركب، وتسجيل مساحات القمم الناتجة.

تم حساب التراكيز الفعلية لمحاليل المضبوطية المحضرة من مساحات القمم الناتجة بالنسبة للمساحة الناتجة من حقن المحلول المعياري بتركيز ١٠٠% وفق المعادلة التالية:

$$Actual\ concentration = \frac{Ru}{Rs} \times Cs$$

حيث أن: Ru و Rs هي مساحات قمم المركبات المدروسة الناتجة من محلول العينة (محاليل المضبوطية) و المحلول المعياري على التوالي، و Cs تركيز المركب المدروس في المحلول المعياري (مكغ/مل).

ثم تم حساب قيم الاستعادة من كل مركب عند كل تركيز وفق المعادلة التالية:

$$Recovery\% = \frac{Sample\ actual\ con. - Blank\ actual\ con.}{Sample\ theoretical\ con.} \times 100$$

و يوضح الجدول (٢٥) نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام لقمم المركبات قبل حقن محاليل المضبوطية كما يوضح الجدول (٢٦) نتائج دراسة مضبوطية طريقة المقايسة في الأقراص لكل من غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد.

الجدول (٢٥) نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام لقمم المركبات عند دراسة مضبوطية طريقة المقايسة في الأقراص

	Glimepiride	Glipizide	Glyburide	Repaglinide
Area RSD%	0.73	0.54	0.17	0.26
RT RSD%	0.44	0.97	0.61	0.42

Area RSD%: RSD% of Peaks areas
RT RSD%: RSD% of Retention times

الجدول (٢٦) نتائج دراسة مضبوطية طريقة المقايسة في الأقراص لكل من المركبات المدروسة

Glimepiride					
	Con. %	Theoreticalcon. (µg/mL)	Actual con. (µg/mL)	Calculated con. (µg/mL)	Recovery %
Blank	80	64	63.57	63.57	-
Sample	80	64	126.71	63.14	98.65
	80	64	128.71	65.14	101.78
	80	64	128.76	65.19	101.87
	100	80	144.96	81.39	101.74
	100	80	145.01	81.44	101.80
	100	80	145.16	81.49	101.86
	120	96	160.93	97.36	101.42
	120	96	161.46	97.89	101.97
	120	96	160.96	97.39	101.45
				Average	101.39

Glipizide					
	Con. %	Theoretical con. (µg/mL)	Actual con. (µg/mL)	Calculated con. (µg/mL)	Recovery %
Blank	80	64	64.79	64.79	-
Sample	80	64	128.80	64.01	100.02
	80	64	129.00	64.21	100.33
	80	64	127.58	62.79	98.11
	100	80	144.33	79.54	99.42
	100	80	143.55	78.75	98.44
	100	80	144.10	79.31	99.14
	120	96	159.81	95.02	98.98
	120	96	159.37	94.57	98.51
	120	96	161.11	96.32	100.33
				Average	99.25

Glyburide					
	Con. %	Theoretical con. (µg/mL)	Actual con. (µg/mL)	Calculated con. (µg/mL)	Recovery %
Blank	80	80	73.95	73.95	-
Sample	80	80	152.87	78.93	98.66
	80	80	154.59	80.64	100.80
	80	80	154.21	80.26	100.33
	100	100	174.02	100.07	100.07

	Con. %	Theoretical con. (µg/mL)	Actual con. (µg/mL)	Calculated con. (µg/mL)	Recovery %
	100	100	173.06	99.11	99.11
	100	100	172.53	98.59	98.59
	120	120	193.55	119.61	99.67
	120	120	192.50	118.55	98.79
	120	120	195.85	121.90	101.59
				Average	**99.73**

Repaglinide					
	Con. %	**Theoretical con. (µg/mL)**	**Actual con. (µg/mL)**	**Calculated con. (µg/mL)**	**Recovery %**
Blank	**80**	64	61.67	61.67	-
Sample	**80**	64	125.85	64.18	100.28
	80	64	126.15	64.48	100.75
	80	64	126.65	64.98	101.53
	100	80	141.12	79.46	99.32
	100	80	141.48	79.81	99.76
	100	80	141.11	79.45	99.31
	120	96	157.81	96.14	100.15
	120	96	159.08	97.42	101.48
	120	96	157.94	96.28	100.29
Area RSD%: RSD% of Peaks areas **RT RSD%:** RSD% of Retention times **Con.:** Concentration				**Average**	**100.32**

٢-١-٣- الدقة (التكرارية و الدقة المتوسطة):

تمت دراسة الدقة عند مستويين: التكرارية و الدقة المتوسطة، حيث أنه بعد حقن خمس حقنات محلول معياري عند التركيز ١٠٠% للتحقق من ملاءمة النظام خلال ٣ أيام، تم حقن محاليل التكرارية المحضرة من قبل محلل واحد خلال يوم واحد لكل مركب، و تم حقن محاليل الدقة المتوسطة المحضرة من قبل محلل واحد خلال ٣ أيام لكل مركب و تسجيل مساحات القمم الناتجة، ثم تم حساب الانحراف المعياري النسبي للمساحات الناتجة عند كل تركيز من كل مركب.

و يوضح الجدول (٢٧) نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام قبل حقن محاليل الدقة خلال ٣ أيام لكل مركب كما يوضح الجدول (٢٨) و الجدول (٢٩) نتائج التكرارية و الدقة المتوسطة لطريقة المقايسة في الأقراص لكل من المركبات المدروسة.

الجدول (٢٧) نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام للمركبات المدروسة عند دراسة الدقة خلال ٣ أيام

Drug	Parameter	1st Day	2nd Day	3rd Day
Glimepiride	Area RSD%	0.17	0.12	0.06
	RT RSD%	0.32	0.22	0.18
Glipizide	Area RSD%	0.09	0.23	0.35
	RT RSD%	1.39	0.89	0.56
Glyburide	Area RSD%	1.12	1.04	0.18
	RT RSD%	0.91	0.51	0.12
Repaglinide	Area RSD%	0.59	0.22	0.45
	RT RSD%	0.20	0.44	0.51

Area RSD%: RSD% of Peaks areas
RT RSD%: RSD% of Retention times
Con.: Concentration

الجدول (٢٨) نتائج دراسة تكرارية طريقة المقايسة في الأقراص لكل من المركبات المدروسة

Con. %	Glimepiride	Glipizide	Glyburide	Repaglinide
50	1799193	1791516	2155186	4435839
50	1802327	1796254	2118748	4409170
50	1789642	1824431	2157695	4474905
RSD%	**0.37**	**0.99**	**1.02**	**0.74**
100	3594697	3416963	4261108	8850187
100	3547980	3492937	4350468	8966883
100	3628514	3498123	4296179	8842585
RSD%	**1.13**	**1.31**	**1.05**	**0.78**
200	7148362	6946660	8076952	17921708
200	7052540	6892170	8228249	17884100
200	7172180	6870313	8120460	17887665
RSD%	**0.89**	**0.57**	**0.96**	**0.12**

Con.: Concentration

الجدول (٢٩) نتائج دراسة الدقة المتوسطة لطريقة المقايسة في الأقراص لكل من المركبات المدروسة

Day	Con. %	Glimepiride	Glipizide	Glyburide	Repaglinide
1	50	1799193	1791516	2155186	4435839
	50	1802327	1796254	2118748	4409170
	50	1789642	1824431	2157695	4474905
2	50	1819372	1798941	2185076	4451680
	50	1838319	1752507	2104564	4436232
	50	1829287	1784389	2188294	4415836
3	50	1797905	1777161	2154671	4457352
	50	1765367	1805192	2138936	4362007
	50	1796918	1744615	2146271	4463717
RSD%		**1.22**	**1.41**	**1.28**	**0.78**
1	100	3594697	3416963	4261108	8850187
	100	3547980	3492937	4350468	8966883
	100	3628514	3498123	4296179	8842585
2	100	3584352	3460027	4241150	8826751
	100	3615979	3440027	4303051	8942308
	100	3582664	3540105	4283043	8852011
3	100	3569540	3501550	4206069	8974606
	100	3562929	3548765	4199296	8971751
	100	3587884	3508651	4249108	8865921
RSD%		**0.70**	**1.25**	**0.88**	**0.71**
1	200	7148362	6946660	8076952	17921708
	200	7052540	6892170	8228249	17884100
	200	7172180	6870313	8120460	17887665
2	200	7184762	6918822	8185029	17957190
	200	7201212	6867630	8201699	17768039
	200	7250273	6941823	8212933	17667310
3	200	7181268	6934697	8357976	17847845
	200	7211611	6912189	8294154	17745852
	200	7173742	6930705	8384994	17912041
RSD%		**0.76**	**0.43**	**1.24**	**0.54**

Con.: Concentration

٢-١-٤- المتانة:

لدراسة متانة الطريقة المعتمدة تم إجراء عدة تغييرات طفيفة في الشروط الكروماتوغرافية المطبقة و ذلك في معدل التدفق (١ ± ٠.٢ مل/دقيقة)، نسبة الطور العضوي في الطور المتحرك (٦٠ ± ٥%)[١٠٦]، قيمة باهاء pH دارئة الطور المتحرك (٢.٨ ± ٠.٢)، استخدام عمود من مورد مختلف (Thermo) و حقن خمس حقنات من المحلول المعياري بتركيز ١٠٠% من كل مركب و التأكد من متثابتات ملاءمة النظام للقمم الناتجة عند كل تعديل منفذ، و يوضح الجدول (٣٠) متثابتات ملاءمة النظام في دراسة المتانة لكل من غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد.

٢-١-٥- حد الكشف و حد الكم:

لحساب حد الكشف وحد الكم تم حقن المحلول المعياري المحضر بتركيز قليل من كل مركب ٣ مرات و حساب نسبة الإشارة إلى الضجيج عند زمن الاحتباس الموافق للمركب، ثم تم حساب التركيز الموافق لنسبة إشارة إلى ضجيج مساوية ٣ (من أجل حد الكشف) و مساوية ١٠ (من أجل حد الكم)، و تم التأكد من حد الكم بحقن محاليل معيارية بتركيز مساوي لحد الكم من كل مركب، فكان حد الكشف و حد الكم لطريقة المقايسة في الأقراص لكل مركب كما هو موضح في الجدول (٣١).

الجدول (٣٠) نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام في دراسة متانة الطريقة لكل من غليميبيريد **Glimepiride**، غليبيزيد **Glipizide**، غليبوريد **Glyburide** و ريباغلينيد **Repaglinide**

Set Name	Drug	Area RSD%	RT RSD%	Tailing factor	Theoretical plates
Flow rate 0.8 mL/min	**Glimepiride**	0.13	0.12	1.11	12935
	Glipizide	0.18	0.11	1.20	9256
	Glyburide	0.22	0.37	1.10	11752
	Repaglinide	0.12	0.38	0.83	10704
Flow rate 1.2 mL/min	**Glimepiride**	0.13	0.18	1.12	10286
	Glipizide	0.37	0.21	1.16	7251
	Glyburide	0.11	0.10	1.09	9836
	Repaglinide	0.18	0.15	0.87	8789
pH 2.6	**Glimepiride**	0.33	0.26	1.10	12168
	Glipizide	0.94	0.08	1.18	8431
	Glyburide	0.23	0.06	1.09	11067
	Repaglinide	0.20	0.97	0.92	9880
pH 3.0	**Glimepiride**	0.23	0.32	1.09	12082
	Glipizide	0.14	0.13	1.19	8213
	Glyburide	0.10	0.21	1.11	10832
	Repaglinide	0.38	0.30	0.89	12257
Acetonitrile 55% in Mobile phase	**Glimepiride**	0.58	0.27	1.10	13285
	Glipizide	0.22	0.44	1.18	8962
	Glyburide	0.17	0.03	1.08	12125
	Repaglinide	0.23	0.34	0.89	10251
Acetonitrile 65% in Mobile phase	**Glimepiride**	0.04	0.04	1.14	11298
	Glipizide	0.12	0.19	1.23	7368
	Glyburide	0.16	0.58	1.12	9543
	Repaglinide	0.05	0.32	0.85	9403
Column from different supplier (Thermo)	**Glimepiride**	0.95	0.11	1.21	7979
	Glipizide	0.67	0.23	1.31	6321
	Glyburide	1.11	0.10	1.23	6515
	Repaglinide	0.59	0.24	1.43	10540

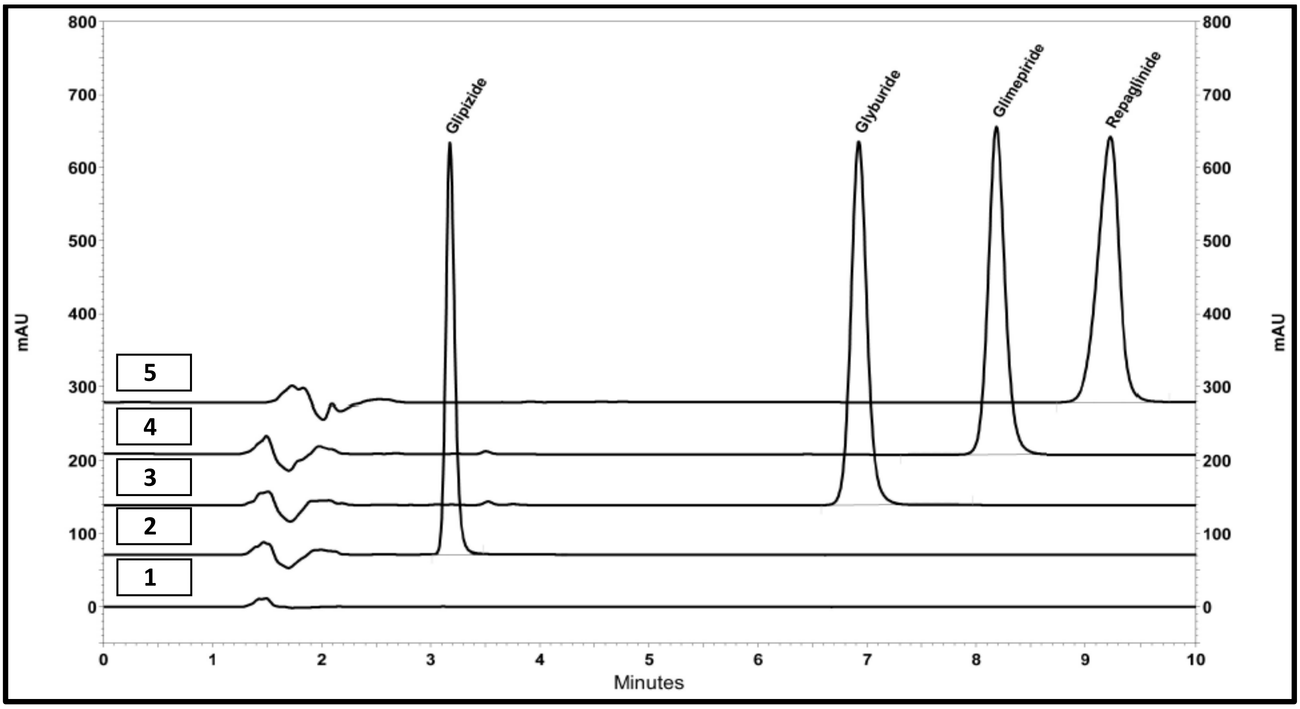
Area RSD%: RSD% of Peaks areas
RT RSD%: RSD% of Retention times

الجدول (٣١) حد الكشف و حد الكم لطريقة المقايسة في الأقراص لكل من غليميبيريد Glimepiride، غليبيزيد Glipizide، غليبوريد Glyburide و ريباغلينيد Repaglinide

Drug	DL (µg/mL)	QL (µg/mL)
Glimepiride	0.014	0.048
Glipizide	0.007	0.024
Glyburide	0.020	0.069
Repaglinide	0.023	0.078
DL: Detection Limit **QL**: Quantitation Limit		

٢-١-٦- النوعية و الانتقائية:

للتأكد من انتقائية الطريقة تم حقن محاليل معيارية عند تركيز ١٠٠% من كل مركب، و حقن محلول الغفل Placebo ضمن الشروط النظامية، و يوضح الشكل (١٠) المخططات الكروماتوغرافية للمحاليل المعيارية لكل من غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد مع المخطط الكروماتوغرافي لمحلول الغفل Placebo لطريقة المقايسة في الأقراص. بالإضافة لذلك تم حقن محلول العينة من كل مركب و التأكد من نقاوة القمة Peak purity لقمم المركبات المدروسة باستخدام مكشاف PDA، فكانت قيم نقاوة القمة لجميع القمم تساوي ١.



الشكل (١٠) المخططات الكروماتوغرافية لطريقة المقايسة في الأقراص (1) لمحلول الغفل Placebo، (2) للمحلول المعياري من غليميبيريد Glimepiride، (3) للمحلول المعياري من غليبيزيد Glipizide، (4) للمحلول المعياري من غليبوريد Glyburide و (5) للمحلول المعياري من ريباغلينيد Repaglinide

٢-٢- التحقق من مصدوقية الطريقة للاستخدام فى مقايسة المركبات المدروسة المتحررة من الأقراص فى اختبارات الذوبان:

تم إجراء التحقق من مصدوقية طريقة المقايسة لكل مركب على حدى، و ذلك بالتحقق من الانتقائية، الخطية، المضبوطية، الدقة و حد الكشف و حد الكم [١٧، ٩٧ – ٩٩].

٢-٢-١- الخطية و المجال:

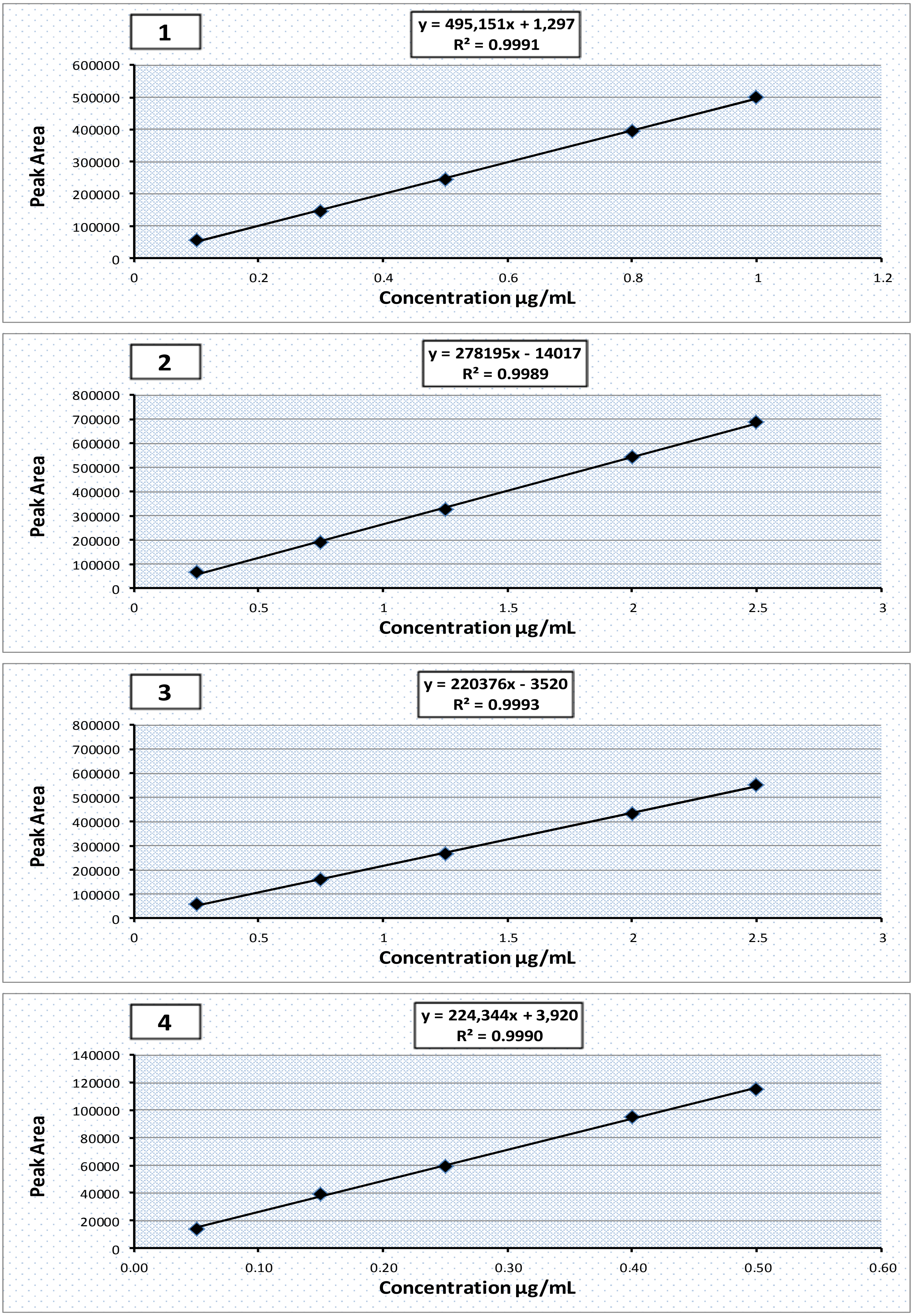
بعد حقن خمس حقنات من محلول معياري عند التركيز ١٠٠% للتحقق من ملاءمة النظام، تم حقن محاليل الخطية المحضرة من كل مركب، وتسجيل مساحات القمم الناتجة، وللتحقق من خطية الطريقة بالنسبة لكل مركب، تم إنشاء المنحني المعياري بمقابلة المساحات الناتجة مع التراكيز و حساب معامل الارتباط و معادلة الخطية.

و يوضح الجدول (٣٢) نتائج دراسة خطية الطريقة مع نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام لكل مركب من المركبات المدروسة، كما يوضح الشكل (١١) المنحنيات المعيارية مع معامل الارتباط و معادلة خطية طريقة المقايسة في اختبارات الذوبان لكل من المركبات المدروسة.

الجدول (٣٢) نتائج دراسة خطية طريقة المقايسة في اختبارات الذوبان لكل من المركبات المدروسة مع نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام لقمم هذه المركبات

Drug	Glimepiride		Glipizide		Glyburide		Repaglinide	
System Suitability								
Area RSD%	0.24		0.77		0.54		0.74	
RT RSD%	0.14		0.08		0.05		0.16	
Linearity								
Con. %	**Con. (µg/mL)**	**Area**	**Con. (µg/mL)**	**Area**	**Con. (µg/mL)**	**Area**	**Con. (µg/mL)**	**Area**
10	0.1	57290	0.25	65784	0.25	56722	0.05	12991
30	0.3	145128	0.75	188377	0.75	160454	0.15	40090
50	0.5	245099	1.25	324017	1.25	266350	0.25	59440
80	0.8	394203	2	542395	2	432647	0.4	95917
100	1	501674	2.5	687159	2.5	553767	0.5	125027
R2		**0.9991**		**0.9989**		**0.9993**		**0.9990**

Area RSD%: RSD% of Peaks areas
RT RSD%: RSD% of Retention times
Con.: Concentration



الشكل (١١) المنحنيات المعيارية مع معامل الارتباط و معادلة خطية طريقة المقايسة في اختبارات الذوبان
(1) غليميبيريد Glimepiride (2) غليبيزيد Glipizide (3) غليبوريد Glyburide (4) ريباغلينيد Repaglinide

٢-٢-٢- المضبوطية:

بعد حقن خمس حقنات من محلول معياري عند التركيز ١٠٠% للتحقق من ملاءمة النظام، تم حقن محاليل المضبوطية المحضرة من كل مركب، وتسجيل مساحات القمم الناتجة، ثم تم حساب التراكيز الفعلية لمحاليل المضبوطية المحضرة من مساحات القمم الناتجة بالنسبة للمساحة الناتجة من حقن المحلول المعياري بتركيز ١٠٠% وفق المعادلة التالية:

$$Actual\ concentration = \frac{Ru}{Rs} \times Cs$$

حيث أن: Ru و Rs هي مساحات قمم المركبات المدروسة الناتجة من محلول العينة (محاليل المضبوطية) و المحلول المعياري على التوالي، و Cs تركيز المركب المدروس في المحلول المعياري (مكغ/مل).

و بعدها تم حساب قيم الاستعادة من كل مركب عند كل تركيز وفق المعادلة التالية:

$$Recovery\% = \frac{Actual\ concentration}{Theoretical\ concentration} \times 100$$

و يوضح الجدول (٣٣) نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام لقمم المركبات قبل حقن محاليل المضبوطية كما يوضح الجدول (٣٤) نتائج دراسة مضبوطية طريقة المقايسة في اختبارات الذوبان لكل من غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد.

الجدول (٣٣) نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام لقمم المركبات عند دراسة مضبوطية طريقة المقايسة في اختبارات الذوبان

	Glimepiride	Glipizide	Glyburide	Repaglinide
Area RSD%	1.23	0.58	0.62	0.30
RT RSD%	0.41	0.42	0.49	0.15

Area RSD%: RSD% of Peaks areas
RT RSD%: RSD% of Retention times

الجدول (٣٤) نتائج دراسة المضبوطية طريقة المقايسة في اختبارات الذوبان لكل من المركبات المدروسة

Glimepiride			
Con. %	**Theoretical con. (µg/mL)**	**Actual con. (µg/mL)**	**Recovery %**
10	0.1	0.1011	101.11
10	0.1	0.0994	99.41
10	0.1	0.0993	99.25
50	0.5	0.4952	99.03
50	0.5	0.4914	98.27
50	0.5	0.4919	98.38
100	1	0.9704	97.04
100	1	0.9729	97.29
100	1	0.9715	97.15
		Average	**98.55**

Glipizide			
Con. %	**Theoretical con. (µg/mL)**	**Actual con. (µg/mL)**	**Recovery %**
10	0.25	0.2535	101.40
10	0.25	0.2499	99.96
10	0.25	0.2565	102.59
50	1.25	1.2771	102.17
50	1.25	1.2679	101.43
50	1.25	1.2531	100.25
100	2.5	2.5250	101.00
100	2.5	2.4670	98.68
100	2.5	2.4950	99.80
		Average	**100.81**

Glyburide			
Con. %	**Theoretical con. (µg/mL)**	**Actual con. (µg/mL)**	**Recovery %**
10	0.25	0.2486	99.42
10	0.25	0.2485	99.38
10	0.25	0.2541	101.64
50	1.25	1.2856	102.85
50	1.25	1.2613	100.9
50	1.25	1.2359	98.87
100	2.5	2.5077	100.31
100	2.5	2.5254	101.02

100	2.5	2.4763	99.05
		Average	**100.38**
Repaglinide			
Con. %	**Theoretical con. (µg/mL)**	**Actual con. (µg/mL)**	**Recovery %**
10	0.05	0.0491	98.12
10	0.05	0.0492	98.31
10	0.05	0.0486	97.16
50	0.25	0.2536	101.43
50	0.25	0.2567	102.68
50	0.25	0.2472	98.87
100	0.5	0.4901	98.01
100	0.5	0.4851	97.02
100	0.5	0.4855	97.10
Con.: Concentration		**Average**	**98.74**

٢-٢-٣- الدقة (التكرارية و الدقة المتوسطة):

تم دراسة الدقة عند مستويين: التكرارية و الدقة المتوسطة حيث تم حقن محاليل التكرارية المحضرة من قبل محلل واحد خلال يوم واحد لكل مركب ٦ مرات و تم حقن محاليل الدقة المتوسطة المحضرة من قبل محلل واحد ٦ مرات خلال ٣ أيام لكل مركب و تسجيل مساحات القمم الناتجة، ثم تم حساب الانحراف المعياري النسبي للحقن المتكررة [١٠٧]، و يوضح الجدول (٣٥) نتائج التكرارية و الدقة المتوسطة لطريقة المقايسة في اختبارات الذوبان لكل من المركبات المدروسة.

٢-٢-٤- حد الكشف و حد الكم:

لحساب حد الكشف وحد الكم تم حقن المحلول المعياري من كل مركب ٣ مرات و حساب نسبة الإشارة إلى الضجيج عند زمن الاحتباس الموافق للمركب، ثم تم حساب التركيز الموافق لنسبة إشارة إلى ضجيج مساوية ٣ (من أجل حد الكشف) و مساوية ١٠ (من أجل حد الكم)، و تم التأكد من حد الكم بحقن محاليل معيارية بتركيز مساوي لحد الكم من كل مركب، فكان حد الكشف و حد الكم لطريقة المقايسة في اختبارات الذوبان لكل مركب كما هو موضح في الجدول (٣٦).

الجدول (٣٥) نتائج التكرارية و الدقة المتوسطة لطريقة المقايسة في اختبارات الذوبان لكل من المركبات المدروسة

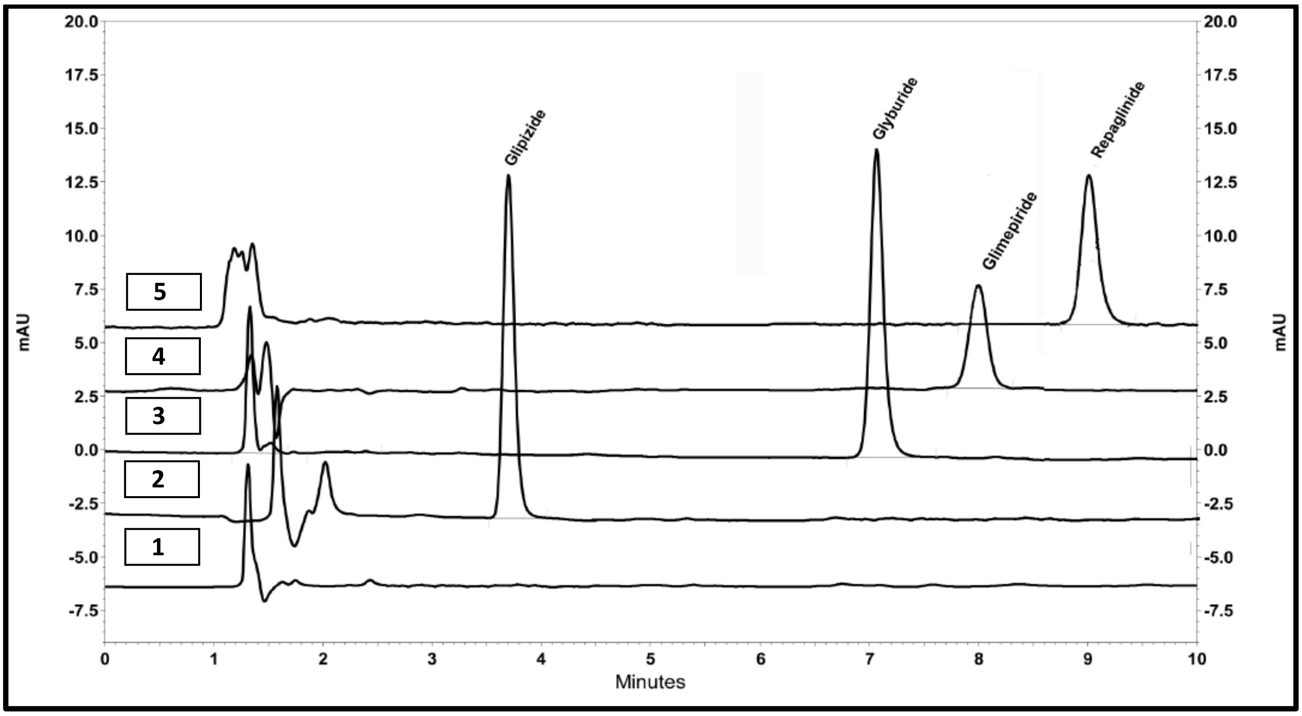
Drug	Day 1	Day 2	Day 3	
Glimepiride	506990	499845	491477	
	509213	499442	489976	
	512178	500465	487099	
	509018	505837	490627	
	510735	505350	491521	
	513310	499724	488136	
RSD %	**0.45**	**0.59**	**0.37**	**Total = 1.78**
Glipizide	620388	613262	622350	
	619484	612201	620522	
	621781	609004	621017	
	617786	610410	621886	
	618705	614212	620925	
	617373	612787	621208	
RSD %	**0.27**	**0.32**	**0.11**	**Total = 0.71**
Glyburide	566519	543905	554058	
	564750	544570	562656	
	564857	546704	566547	
	563717	547808	552005	
	566384	543090	553454	
	564045	548078	554180	
RSD %	**0.21**	**0.39**	**1.07**	**Total = 1.60**
Repaglinide	107208	111631	108619	
	107307	112326	108452	
	107158	110437	109551	
	106948	110398	109141	
	107421	112169	108188	
	107019	110910	110327	
RSD %	**0.16**	**0.77**	**0.73**	**Total = 1.70**

الجدول (٣٦) حد الكشف و حد الكم لطريقة المقايسة في اختبارات الذوبان لكل من غليميبيريد Glimepiride، غليبيزيد Glipizide، غليبوريد Glyburide و ريباغلينيد Repaglinide

Drug	DL (µg/mL)	QL (µg/mL)
Glimepiride	0.016	0.054
Glipizide	0.017	0.055
Glyburide	0.021	0.070
Repaglinide	0.016	0.053
DL: Detection Limit **QL**: Quantitation Limit		

٢-٢-٥- النوعية و الانتقائية:

للتأكد من انتقائية الطريقة تم حقن محاليل معيارية عند تركيز ١٠٠% من كل مركب، و حقن محلول الغفل Placebo ضمن الشروط النظامية. بالإضافة لذلك تم حقن محلول العينة من كل مركب في كل وسط و التأكد من نقاوة القمة Peak purity لقمم المركبات المدروسة باستخدام مكشاف PDA، فكانت قيم نقاوة القمة لجميع القمم تتراوح بين ٠.٩٩٥ و ١، و يوضح الشكل (١٢) المخططات الكروماتوغرافية للمحاليل المعيارية لكل من غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد مع المخطط الكروماتوغرافي لمحلول الغفل Placebo لطريقة المقايسة في اختبارات الذوبان.



الشكل (١٢) المخططات الكروماتوغرافية لطريقة المقايسة في اختبارات الذوبان (1) لمحلول الغفل Placebo، (2) للمحلول المعياري من غليميبيريد Glimepiride، (3) للمحلول المعياري من غليبيزيد Glipizide، (4) للمحلول المعياري من غليبوريد Glyburide و (5) للمحلول المعياري من ريباغلينيد Repaglinide

٣- تطبيق اختبارات لمراقبة جودة الأقراص على المستحضرات المحلية و المرجعية

تم تطبيق اختبارات الجودة التالية: تجانس الوزن، المقايسة، موحودية المحتوى و التفتت على المستحضرات المحلية و المرجعية لأقراص غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد.

<u>٣-١- اختبار مستحضرات أقراص غليميبيريد Glimepiride:</u>

يذكر المرجع الدوائي السوري [١٠٤] ٥ مستحضرات من أقراص غليميبيريد جرعتها ٢ ملغ و توافرت جميعها أثناء تنفيذ البحث، طبقت الاختبارات عليها بالإضافة إلى تطبيق هذه الاختبارات على المستحضر المرجعي، حيث رمزت المستحضرات المحلية عشوائياً بالرموز A، B، C، D و E، بينما رمز المستحضر المرجعي بالرمزF، و جميع هذه المستحضرات مستحضرات أقراص غير ملبسة ذات تحرر مباشر.

٣-١-١- اختبار تجانس الوزن:

تم وزن ٢٠ قرصاً بشكل إفرادي من كل مستحضر ثم حساب الوزن المتوسط لها، حيث وجد أن الوزن المتوسط لأقراص هذه المستحضرات يتراوح بين ٨٠ ملغ و ٢٥٠ ملغ لذلك فإن نسبة الانحراف المسموحة هي ٧.٥% [١٨]، و يوضح الجدول (٣٧) نتائج اختبار تجانس الوزن لمستحضرات أقراص غليميبيريد.

٣-١-٢- اختبار التفتت:

تم إجراء الاختبار على ٦ أقراص من كل مستحضر، حيث وضع قرص في كل من أنابيب السلة واستخدم الماء كوسط للتفتت مع المحافظة على درجة حرارة ٣٧° ± ٢°م خلال فترة الاختبار، فكانت الأزمنة التي تفتت فيها الأقراص بشكل كامل كما هو موضح في الجدول (٣٨).

الجدول (٣٧) نتائج اختبار تجانس الوزن لمستحضرات أقراص غليميبيريد Glimepiride

	A	B	C	D	E	F
	0.0991	0.0951	0.1608	0.1497	0.2033	0.1659
	0.1017	0.0927	0.1629	0.1506	0.2074	0.1670
	0.1002	0.0928	0.1559	0.1508	0.2047	0.1702
	0.1013	0.0913	0.1603	0.1506	0.1990	0.1645
	0.1012	0.0927	0.1586	0.1500	0.2133	0.1700
	0.1012	0.0956	0.1548	0.1517	0.1985	0.1671
	0.0984	0.0944	0.1576	0.1495	0.1991	0.1697
	0.0989	0.0944	0.1613	0.1488	0.2130	0.1682
	0.0986	0.0937	0.1579	0.1512	0.2037	0.1686
	0.1022	0.0944	0.1572	0.1497	0.2000	0.1688
	0.0986	0.0951	0.1576	0.1504	0.1989	0.1670
	0.0979	0.0961	0.1616	0.1513	0.1972	0.1688
	0.1005	0.0963	0.1611	0.1486	0.2031	0.1692
	0.1007	0.0951	0.1620	0.1529	0.2019	0.1687
	0.0979	0.0945	0.1608	0.1485	0.2039	0.1662
	0.1003	0.0936	0.1596	0.1485	0.1947	0.1712
	0.0974	0.0933	0.1585	0.1516	0.2010	0.1687
	0.0980	0.0925	0.1662	0.1506	0.2015	0.1680
	0.0990	0.0926	0.1591	0.1495	0.1976	0.1660
	0.0999	0.0966	0.1610	0.1519	0.2112	0.1693
Minimum Value	0.0974	0.0913	0.1548	0.1485	0.1947	0.1645
Maximum Value	0.1022	0.0966	0.1662	0.1529	0.2133	0.1712
Average	0.0997	0.0941	0.1597	0.1503	0.2027	0.1682
Average – 7.5%	0.0922	0.0871	0.1478	0.1390	0.1875	0.1555
Average + 7.5%	0.1071	0.1012	0.1717	0.1616	0.2178	0.1808
Average – 15%	0.0847	0.0800	0.1358	0.1278	0.1723	0.1429
Average + 15%	0.1146	0.1083	0.1837	0.1729	0.2330	0.1934

الجدول (٣٨) نتائج اختبار التفتت لمستحضرات أقراص غليميبيريد Glimepiride

A	B	C	D	E	F
6:11 - 6:42 min	0:19 - 0:30 min	2:21 - 2:40 min	0:05 - 0:15 min	4:07 - 5:50 min	1:10 - 1.18 min

٣-١-٣- المقايسة:

تم *مقايسة* محتوى المادة الفعالة في الأقراص باستخدام الطريقة المعتمدة مسبقاً، و ذلك بعد التحقق من ملاءمة النظام بحقن خمس حقنات من المحلول المعياري، و تم حساب محتوى المادة الفعالة كنسبة مئوية من المحتوى المعنون بالعلاقة التالية:

$$Drug\ content\ \% = \frac{Ru}{Rs} \times \frac{Cs}{Cu} \times P$$

حيث أن: Ru و Rs هي مساحات قمة المادة الفعالة في المخططات الكروماتوغرافية لمحلول العينة

و المحلول المعياري على التوالي؛ Cs و Cu هي تركيز المحلول المعياري و محلول العينة على التوالي؛ P هو نقاوة المادة المعيارية المستخدمة.

و يوضح الجدول (٣٩) نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام قبل مقايسة الأقراص و متوسط نتائج مقايسة كل مستحضر محسوبة كنسبة مئوية من المحتوى المعنون.

الجدول (٣٩) نتائج مقايسة مستحضرات أقراص غليميبيريد Glimepiride مع قيم بعض متثابتات ملاءمة النظام

	A	B	C	D	E	F
Area RSD%	1.65	0.54	0.54	0.54	0.54	0.54
RT RSD%	0.66	0.29	0.29	0.29	0.29	0.29
Assay	104.30	98.83	99.62	99.46	100.04	103.97
	103.17	98.14	101.85	101.27	99.50	103.33
	101.62	98.39	100.69	99.88	101.65	103.51
Average	**103.03**	**98.45**	**100.72**	**100.20**	**100.40**	**103.60**

Area RSD%: RSD% of Peaks areas
RT RSD%: RSD% of Retention times

٣-١-٤- اختبار موحودية الوحدات الجرعية:

تم اختبار موحودية الوحدات الجرعية بتطبيق اختبار موحودية المحتوى و ذلك بمقايسة محتوى ١٠ أقراص على حدى من كل مستحضر ثم حساب قيمة القبول [١٧]، و تم التحقق من ملاءمة النظام قبل كل مقايسة بحقن خمس حقنات من المحلول المعياري، و يوضح الجدول (٤٠) نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام قبل مقايسة الأقراص، نتائج مقايسة محتوى ١٠ أقراص إفرادية من كل مستحضر محسوبة كنسبة مئوية من المحتوى المعنون و قيمة القبول AV لكل مستحضر.

الجدول (٤٠) نتائج اختبار موحودية المحتوى لمستحضرات أقراص غليميبيريد Glimepiride مع قيم بعض متثابتات ملاءمة النظام

	A	B	C	D	E	F
Area RSD%	1.65	0.72	0.24	1.70	1.05	0.78
RT RSD%	0.66	0.39	0.73	0.62	0.13	0.24
x1	104.09	104.60	98.38	100.19	100.56	102.74
x2	108.25	95.13	96.76	100.62	101.37	103.20
x3	106.01	94.87	96.15	100.93	102.37	107.28
x4	100.14	96.11	95.49	98.49	104.43	102.12
x5	109.81	100.15	100.62	100.55	98.37	103.36
x6	104.62	96.45	96.57	98.80	100.54	106.09
x7	105.74	101.51	94.35	101.40	107.37	102.67
x8	102.27	97.50	97.21	99.91	91.64	101.39
x9	104.61	98.85	94.86	100.55	96.69	105.63
x10	104.55	98.73	96.17	100.35	99.26	105.20
Minimum Value	100.36	95.09	94.56	98.70	91.84	101.62
Maximum Value	110.05	104.84	100.84	101.63	107.61	107.52
Acceptance Value						
X	105.01	98.39	96.65	100.18	100.26	103.97
K	2.40	2.40	2.40	2.40	2.40	2.40
S	2.74	3.06	1.81	0.91	4.29	1.94
If 98.5 < X < 101.5 AV = ks				**2.17**	**10.29**	
If X < 98.5 AV = 98.5 - X + ks		**7.47**	**6.18**			
If X > 101.5 AV = X -101.5 + ks	**10.09**					**7.13**

Area RSD%: RSD% of Peaks areas
RT RSD%: RSD% of Retention times

٣-٢- اختبار مستحضرات أقراص غليبيزيد Glipizide:

يذكر المرجع الدوائي السوري [١٠٤] ٤ مستحضرات من أقراص غليبيزيد جرعتها ٥ ملغ و توافرت جميعها أثناء تنفيذ البحث، فتم تطبيق الاختبارات عليها بالإضافة إلى تطبيق هذه الاختبارات على المستحضر المرجعي، حيث رمزت المستحضرات المحلية عشوائياً بالرموز A، B، C و D، بينما رمز المستحضر المرجعي بالرمز E، و جميع هذه المستحضرات مستحضرات أقراص غير ملبسة ذات تحرر مباشر عدا المستحضر (B) فهو مستحضر أقراص ملبسة ذات إطلاق متأخر.

٣-٢-١- اختبار تجانس الوزن:

تم وزن ٢٠ قرصاً بشكل إفرادي من كل مستحضر ثم حساب الوزن المتوسط لها، فوجد أن الوزن المتوسط لأقراص هذه المستحضرات يتراوح بين ٨٠ ملغ و ٢٥٠ ملغ لذلك نسبة الانحراف المسموحة هي ٧.٥% [١٨]، و يوضح الجدول (٤١) نتائج اختبار تجانس الوزن لمستحضرات أقراص غليبيزيد.

٣-٢-٢- اختبار التفتت:

تم إجراء الاختبار على ٦ أقراص من كل مستحضر، حيث وضع قرص في كل من أنابيب السلة و استخدم الماء كوسط للتفتت مع المحافظة على درجة حرارة ٣٧° ± ٢°م خلال فترة الاختبار، فكانت الأزمنة التي تفتت فيها الأقراص بشكل كامل كما هو موضح في الجدول (٤٢).

الجدول (٤١) نتائج اختبار تجانس الوزن لمستحضرات أقراص غليبيزيد **Glipizide**

	A	B	C	D	E
	0.1469	0.1930	0.1997	0.1171	0.2019
	0.1510	0.1924	0.1983	0.1180	0.2010
	0.1510	0.1951	0.2039	0.1278	0.2006
	0.1525	0.1959	0.1963	0.1266	0.1998
	0.1488	0.1903	0.2048	0.1166	0.2014
	0.1533	0.1899	0.2024	0.1171	0.2009
	0.1449	0.1968	0.2077	0.1179	0.2000
	0.1433	0.1957	0.2068	0.1158	0.2030
	0.1526	0.1929	0.1975	0.1166	0.2013
	0.1445	0.1928	0.2020	0.1216	0.2024
	0.1510	0.1923	0.2006	0.1153	0.2025
	0.1505	0.1925	0.1984	0.1162	0.2003
	0.1496	0.1652	0.2077	0.1167	0.1994
	0.1478	0.1916	0.2011	0.1153	0.2034
	0.1506	0.2001	0.1996	0.1273	0.2007
	0.1580	0.1939	0.2009	0.1147	0.2024
	0.1523	0.1921	0.2038	0.1203	0.1981
	0.1513	0.1908	0.2028	0.1161	0.2006
	0.1587	0.1957	0.2050	0.1155	0.1962
	0.1534	0.1890	0.2072	0.1158	0.2002
Minimum Value	0.1433	0.1890	0.1963	0.1147	0.1962
Maximum Value	0.1587	0.2001	0.2077	0.1278	0.2034
Average	0.1506	0.1934	0.2023	0.1184	0.2008
Average – 7.5%	0.1393	0.1789	0.1872	0.1095	0.1857
Average + 7.5%	0.1619	0.2079	0.2175	0.1273	0.2159
Average – 15%	0.1280	0.1644	0.1720	0.1007	0.1707
Average + 15%	0.1732	0.2224	0.2327	0.1362	0.2309

الجدول (٤٢) نتائج اختبار التفتت لمستحضرات أقراص غليبيزيد **Glipizide**

A	C	D	E
3:15 - 4:23 min	2:45 – 3:55 min	6:20 – 8:40 min	2:04 – 3:21 min

٣-٢-٣- المقايسة:

تم مقايسة محتوى المادة الفعالة في الأقراص باستخدام الطريقة المعتمدة مسبقاً، و ذلك بعد التحقق من ملاءمة النظام بحقن خمس حقنات من المحلول المعياري، ثم تم حساب محتوى المادة الفعالة كنسبة مئوية من المحتوى المعنون بالعلاقة التالية:

$$Drug\ content\ \% = \frac{Ru}{Rs} \times \frac{Cs}{Cu} \times P$$

حيث أن: Ru و Rs هي مساحات قمة المادة الفعالة في المخططات الكروماتوغرافية لمحلول العينة

و المحلول المعياري على التوالي؛ Cs و Cu هي تركيز المحلول المعياري و محلول العينة على التوالي؛ P هو نقاوة المادة المعيارية المستخدمة.

و يوضح الجدول (٤٣) نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام قبل مقايسة الأقراص و متوسط نتائج مقايسة كل مستحضر محسوبة كنسبة مئوية من المحتوى المعنون.

الجدول (٤٣) نتائج مقايسة مستحضرات أقراص غليبيزيد Glipizide مع قيم بعض متثابتات ملاءمة النظام

	A	B	C	D	E
Area RSD%	0.26	0.20	0.73	0.38	0.20
RT RSD%	0.08	0.10	0.19	0.19	0.10
Assay	100.86	98.92	104.62	96.01	105.47
	101.66	96.70	101.72	97.22	105.31
	101.30	100.00	103.09	97.81	104.60
Average	**101.27**	**98.54**	**103.14**	**97.02**	**105.13**

Area RSD%: RSD% of Peaks areas
RT RSD%: RSD% of Retention times

٣-٢-٤- اختبار موحودية الوحدات الجرعية:

تم اختبار موحودية الوحدات الجرعية بتطبيق اختبار موحودية المحتوى و ذلك بمقايسة محتوى ١٠ أقراص على حدى من كل مستحضر ثم حساب قيمة القبول [١٧]، حيث تم التحقق من ملاءمة النظام قبل كل مقايسة بحقن خمس حقنات من المحلول المعياري، و يوضح الجدول (٤٤) نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام قبل مقايسة الأقراص، نتائج مقايسة محتوى ١٠ أقراص إفرادية من كل مستحضر محسوبة كنسبة مئوية من المحتوى المعنون و قيمة القبول AV لكل مستحضر.

الجدول (٤٤) نتائج اختبار موحودية المحتوى لمستحضرات أقراص غليبيزيد **Glipizide** مع قيم بعض متثابتات ملاءمة النظام

	A	B	C	D	E
Area RSD%	0.94	0.35	0.73	0.38	0.17
RT RSD%	0.52	0.18	0.19	0.19	0.11
x1	100.44	97.77	100.35	92.36	105.49
x2	99.08	99.52	104.44	93.04	101.71
x3	102.92	97.84	102.63	94.19	106.02
x4	99.99	99.65	98.64	96.51	108.20
x5	100.82	100.67	100.69	100.59	105.13
x6	100.39	99.36	105.80	98.98	103.97
x7	99.98	98.60	103.14	95.30	102.31
x8	103.41	100.50	99.13	93.75	107.59
x9	96.94	99.38	100.53	102.95	108.40
x10	98.78	99.43	99.71	96.00	103.58
Minimum Value	96.94	97.77	98.64	92.36	101.71
Maximum Value	103.41	100.67	105.80	102.95	108.40
Acceptance Value					
X	100.27	99.27	101.51	96.37	105.24
K	2.40	2.40	2.40	2.40	2.40
S	1.89	0.97	2.38	3.46	2.36
If 98.5 < X < 101.5 AV = ks	**4.53**	**2.33**			
If X < 98.5 AV = 98.5 - X + ks				**10.45**	
If X > 101.5 AV = X -101.5 + ks			**5.72**		**9.41**

Area RSD%: RSD% of Peaks areas
RT RSD%: RSD% of Retention times

٣-٣- اختبار مستحضرات أقراص غليبوريد Glyburide:

يذكر المرجع الدوائي السوري [١٠٤] مستحضرين من أقراص غليبوريد جرعتها ٥ ملغ توافر منها مستحضر واحد أثناء تنفيذ البحث، و كذلك توافر في السوق المحلية مستحضران تصنيعهما غير محلي (مستحضر تصنيع إماراتي و الآخر تصنيع هندي)، فتم تطبيق الاختبارات عليها بالإضافة إلى تطبيق هذه الاختبارات على المستحضر المرجعي، حيث رمزت المستحضرات المتوافرة محلياً عشوائياً بالرموز A، B و C، بينما رمز المستحضر المرجعي بالرمز D، و جميع هذه المستحضرات مستحضرات أقراص غير ملبسة ذات تحرر مباشر.

٣-٣-١- اختبار تجانس الوزن:

تم وزن ٢٠ قرصاً بشكل إفرادي من كل مستحضر ثم حساب الوزن المتوسط لها، فوجد أن الوزن المتوسط لأقراص هذه المستحضرات يتراوح بين ٨٠ ملغ و ٢٥٠ ملغ لذلك نسبة الانحراف المسموحة هي ٧.٥% [١٨]، و يوضح الجدول (٤٥) نتائج اختبار تجانس الوزن لمستحضرات أقراص غليبوريد.

٣-٣-٢- اختبار التفتت:

تم إجراء الاختبار على ٦ أقراص، حيث وضع قرص في كل من أنابيب السلة و استخدم الماء كوسط للتفتت مع المحافظة على درجة حرارة ٣٧° ± ٢°م خلال فترة الاختبار، فكانت الأزمنة التي تفتت فيها الأقراص بشكل كامل كما هو موضح في الجدول (٤٦).

الجدول (٤٥) نتائج اختبار تجانس الوزن لمستحضرات أقراص غليبوريد **Glyburide**

	A	B	C	D
	0.1821	0.2022	0.1578	0.1941
	0.1792	0.2068	0.1612	0.1927
	0.1854	0.1928	0.1585	0.1926
	0.1805	0.1965	0.1583	0.1957
	0.1810	0.2006	0.1567	0.1962
	0.1807	0.2045	0.1559	0.1953
	0.1813	0.2020	0.1586	0.1936
	0.1796	0.1990	0.1590	0.1947
	0.1813	0.1966	0.1566	0.1947
	0.1816	0.1981	0.1555	0.1989
	0.1825	0.1982	0.1619	0.1930
	0.1797	0.2024	0.1570	0.1898
	0.1836	0.2042	0.1593	0.1947
	0.1824	0.2004	0.1582	0.1989
	0.1843	0.1943	0.1572	0.1971
	0.1835	0.1936	0.1606	0.1952
	0.1802	0.2013	0.1574	0.1923
	0.1785	0.188	0.1592	0.1942
	0.1822	0.1948	0.1596	0.1944
	0.1783	0.1968	0.1598	0.1937
Minimum Value	0.1783	0.188	0.1555	0.1898
Maximum Value	0.1854	0.2068	0.1619	0.1989
Average	0.1814	0.1987	0.1584	0.1964
Average – 7.5%	0.1678	0.1838	0.1465	0.1800
Average + 7.5%	0.1950	0.2136	0.1703	0.2092
Average – 15%	0.1542	0.1689	0.1347	0.1654
Average + 15%	0.2086	0.2285	0.1822	0.2238

الجدول (٤٦) نتائج اختبار التفتت لمستحضرات أقراص غليبوريد **Glyburide**

A	B	C	D
5:38 – 7:34 min	2:21 – 2:46 min	1:23 – 1:47 min	1:00 – 1:31 min

٣-٣-٣- المقايسة:

تم مقايسة محتوى المادة الفعالة في الأقراص باستخدام الطريقة المعتمدة مسبقاً، و ذلك بعد التحقق من ملاءمة النظام بحقن خمس حقنات من المحلول المعياري، ثم تم حساب محتوى المادة الفعالة كنسبة مئوية من المحتوى المعنون بالعلاقة التالية:

$$Drug\ content\ \% = \frac{Ru}{Rs} \times \frac{Cs}{Cu} \times P$$

حيث أن: Ru و Rs هي مساحات قمة المادة الفعالة في المخططات الكروماتوغرافية لمحلول العينة

و المحلول المعياري على التوالي؛ Cs و Cu هي تركيز المحلول المعياري و محلول العينة على التوالي؛ P هو نقاوة المادة المعيارية المستخدمة.

و يوضح الجدول (٤٧) نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام قبل مقايسة الأقراص و متوسط نتائج مقايسة كل مستحضر محسوبة كنسبة مئوية من المحتوى المعنون.

الجدول (٤٧) نتائج مقايسة مستحضرات أقراص غليبوريد Glyburide مع قيم بعض متثابتات ملاءمة النظام

	A	B	C	D
Area RSD%	0.26	0.45	0.26	0.26
RT RSD%	0.21	0.75	0.21	0.21
Assay	97.75	97.91	97.41	98.99
	97.70	98.13	97.26	99.61
	98.04	97.84	97.79	98.21
Average	**97.83**	**97.96**	**97.48**	**98.94**

Area RSD%: RSD% of Peaks areas
RT RSD%: RSD% of Retention times

٣-٣-٤- اختبار موحودية الوحدات الجرعية:

تم اختبار موحودية الوحدات الجرعية بتطبيق اختبار موحودية المحتوى و ذلك بمقايسة محتوى ١٠ أقراص على حدى من كل مستحضر ثم حساب قيمة القبول [١٧]، حيث تم التحقق من ملاءمة النظام قبل كل مقايسة بحقن خمس حقنات من المحلول المعياري، و يوضح الجدول (٤٨) نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام قبل مقايسة الأقراص، نتائج مقايسة محتوى ١٠ أقراص إفرادية من كل مستحضر محسوبة كنسبة مئوية من المحتوى المعنون و قيمة القبول AV لكل مستحضر.

الجدول (٤٨) نتائج اختبار موحودية المحتوى لمستحضرات أقراص غليبوريد **Glyburide** مع قيم بعض متثابتات ملاءمة النظام

	A	B	C	D
Area RSD%	1.11	0.45	0.35	0.06
RT RSD%	0.10	0.75	1.10	0.58
x1	89.57	93.40	93.19	98.12
x2	95.08	94.93	92.81	95.93
x3	97.92	97.36	95.17	97.50
x4	91.53	96.60	91.87	98.56
x5	89.87	91.75	92.55	96.09
x6	96.16	88.98	92.94	96.63
x7	90.20	93.62	94.31	95.15
x8	92.01	93.88	95.95	98.27
x9	89.89	90.67	93.22	97.41
x10	98.16	94.08	91.94	97.12
Minimum Value	89.57	88.98	91.87	95.15
Maximum Value	98.16	97.36	95.95	98.56
Acceptance Value				
X	93.04	93.53	93.39	97.08
K	2.40	2.40	2.40	2.40
S	3.45	2.55	1.34	1.11
If X < 98.5 AV = 98.5 - X + ks	**13.75**	**11.09**	**8.33**	**4.10**

Area RSD%: RSD% of Peaks areas
RT RSD%: RSD% of Retention times

٣-٤- اختبار مستحضرات أقراص ريباغلينيد Repaglinide:

يذكر المرجع الدوائي السوري [١٠٤] ٥ مستحضرات من أقراص ريباغلينيد جرعتها ١ ملغ توافر منها مستحضر واحد أثناء تنفيذ البحث، فتم تطبيق الاختبارات عليه بالإضافة إلى تطبيق هذه الاختبارات على المستحضر المرجعي، حيث رمز المستحضر المحلي و المرجعي بالرمز A و B، حيث كان المستحضر A مستحضر أقراص ملبسة بفلم أما المستحضر B فكان مستحضر أقراص غير ملبسة.

٣-٤-١- اختبار تجانس الوزن:

تم وزن ٢٠ قرصاً بشكل إفرادي من كل مستحضر ثم تم حساب الوزن المتوسط لها، فوجد أن الوزن المتوسط لأقراص المستحضر A أكثر من ٢٥٠ ملغ لذلك فإن نسبة الانحراف المسموحة هي ٥%، و أن الوزن المتوسط لأقراص المستحضر B يتراوح بين ٨٠ ملغ و ٢٥٠ ملغ لذلك نسبة الانحراف المسموحة هي ٧.٥% [١٨]، و يوضح الجدول (٤٩) نتائج اختبار تجانس الوزن لمستحضرات أقراص ريباغلينيد.

٣-٤-٢- اختبار التفتت:

تم إجراء الاختبار على ٦ أقراص، حيث وضع قرص في كل من أنابيب السلة و استخدم الماء كوسط للتفتت مع المحافظة على درجة حرارة ٣٧° ± ٢°م خلال فترة الاختبار، فكانت الأزمنة التي تفتت فيها الأقراص بشكل كامل كما هو موضح في الجدول (٥٠).

الجدول (٤٩) نتائج اختبار تجانس الوزن لمستحضرات أقراص ريباغلينيد Repaglinide

	A	B
	0.2690	0.1017
	0.2627	0.1010
	0.2668	0.1002
	0.2669	0.1013
	0.2676	0.1000
	0.2648	0.1027
	0.2664	0.1013
	0.2702	0.1001
	0.2669	0.1007
	0.2703	0.1010
	0.2689	0.1020
	0.2683	0.1011
	0.2668	0.1018
	0.2666	0.1004
	0.2664	0.1017
	0.2697	0.1007
	0.2655	0.0992
	0.2679	0.1012
	0.2716	0.1014
	0.2681	0.1004
Minimum Value	0.2627	0.0992
Maximum Value	0.2716	0.1027
Average	0.2676	0.1010
Average – Percent deviation	0.2542	0.0934
Average + Percent deviation	0.2809	0.1086
Average – 2 × Percent deviation	0.2408	0.0858
Average + 2 × Percent deviation	0.2943	0.1161

الجدول (٥٠) نتائج اختبار التفتت لمستحضرات أقراص ريباغلينيد Repaglinide

A	B
2:10 – 2:42 min	0:49 – 0:56 min

٣-٤-٣- المقايسة:

تم مقايسة محتوى المادة الفعالة في الأقراص باستخدام الطريقة المعتمدة مسبقاً، و ذلك بعد التحقق من ملاءمة النظام بحقن خمس حقنات من المحلول المعياري، ثم تم حساب محتوى المادة الفعالة كنسبة مئوية من المحتوى المعنون بالعلاقة التالية:

$$Drug\ content\ \% = \frac{Ru}{Rs} \times \frac{Cs}{Cu} \times P$$

حيث أن: Ru و Rs هي مساحات قمة المادة الفعالة في المخططات الكروماتوغرافية لمحلول العينة

و المحلول المعياري على التوالي؛ Cs و Cu هي تركيز المحلول المعياري و محلول العينة على التوالي؛ P هو نقاوة المادة المعيارية المستخدمة.

و يوضح الجدول (٥١) نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام قبل مقايسة الأقراص ومتوسط نتائج مقايسة كل محسوبة كنسبة مئوية من المحتوى المعنون.

الجدول (٥١) نتائج مقايسة مستحضرات أقراص ريباغلينيد Repaglinide مع قيم بعض متثابتات ملاءمة النظام

	A	B
Area RSD%	0.42	0.59
RT RSD%	0.05	0.28
Assay	100.10	102.14
	100.18	102.32
	100.15	102.48
Average	**100.14**	**102.31**

Area RSD%: RSD% of Peaks areas
RT RSD%: RSD% of Retention times

٣-٤-٤ اختبار موحودية الوحدات الجرعية:

تم اختبار موحودية الوحدات الجرعية بتطبيق اختبار موحودية المحتوى و ذلك بمقايسة محتوى ١٠ أقراص على حدى من كل مستحضر ثم حساب قيمة القبول [١٧]، حيث تم التحقق من ملاءمة النظام قبل الاختبار بحقن خمس حقنات من المحلول المعياري، و يوضح الجدول (٥٢) نتائج بعض متثابتات ملاءمة النظام قبل مقايسة الأقراص، نتائج مقايسة محتوى ١٠ أقراص إفرادية من كل مستحضر محسوبة كنسبة مئوية من المحتوى المعنون و قيمة القبول AV لكل مستحضر.

الجدول (٥٢) نتائج اختبار موحودية المحتوى لمستحضرات أقراص ريباغلينيد Repaglinide مع قيم بعض متثابتات ملاءمة النظام

	A	B
Area RSD%	0.69	0.24
RT RSD%	0.43	0.32
x1	95.80	99.79
x2	94.75	95.87
x3	94.71	97.23
x4	98.29	94.79
x5	94.65	96.08
x6	91.63	95.73
x7	93.80	97.20
x8	93.28	99.66
x9	95.22	94.98
x10	90.71	100.28
Minimum Value	90.71	94.79
Maximum Value	98.29	100.28
Acceptance Value		
X	94.29	97.16
k	2.40	2.40
s	2.13	1.95
If X < 98.5 AV = 98.5 - X + ks	**9.32**	**6.03**

Area RSD%: RSD% of Peaks areas
RT RSD%: RSD% of Retention times

٤- تطبيق اختبارات الذوبان على المستحضرات المدروسة في عدة أوساط و مقارنة مرتسمات الذوبان للمستحضرات المحلية مع المرجعية

٤-١- تطبيق اختبارات الذوبان على المستحضرات المحلية و المرجعية في عدة أوساط:

٤-١-١- مستحضرات غليميبيريد Glimepiride:

تم إجراء اختبار الذوبان على المستحضرات المصنعة محلياً و المستحضر المرجعي من أقراص غليميبيريد، في أوساط pH 1.2، pH 4.5 و pH 6.8 إضافة إلى وسط pH 7.8 و هو الوسط المنصوح به حسب FDA [١٠٨] حيث لم يكن اختبار الذوبان مدرج في أفرودة الأقراص أثناء تنفيذ البحث.

حددت نسبة المادة الفعالة المتحررة في كل نقطة زمنية في جميع أوساط الذوبان بطريقة المقايسة المعتمدة مسبقاً، و ذلك بعد التحقق من ملاءمة النظام قبل كل مقايسة.

تم حساب النسبة المئوية المتحررة من المادة الفعالة في كل نقطة زمنية بالعلاقة التالية:

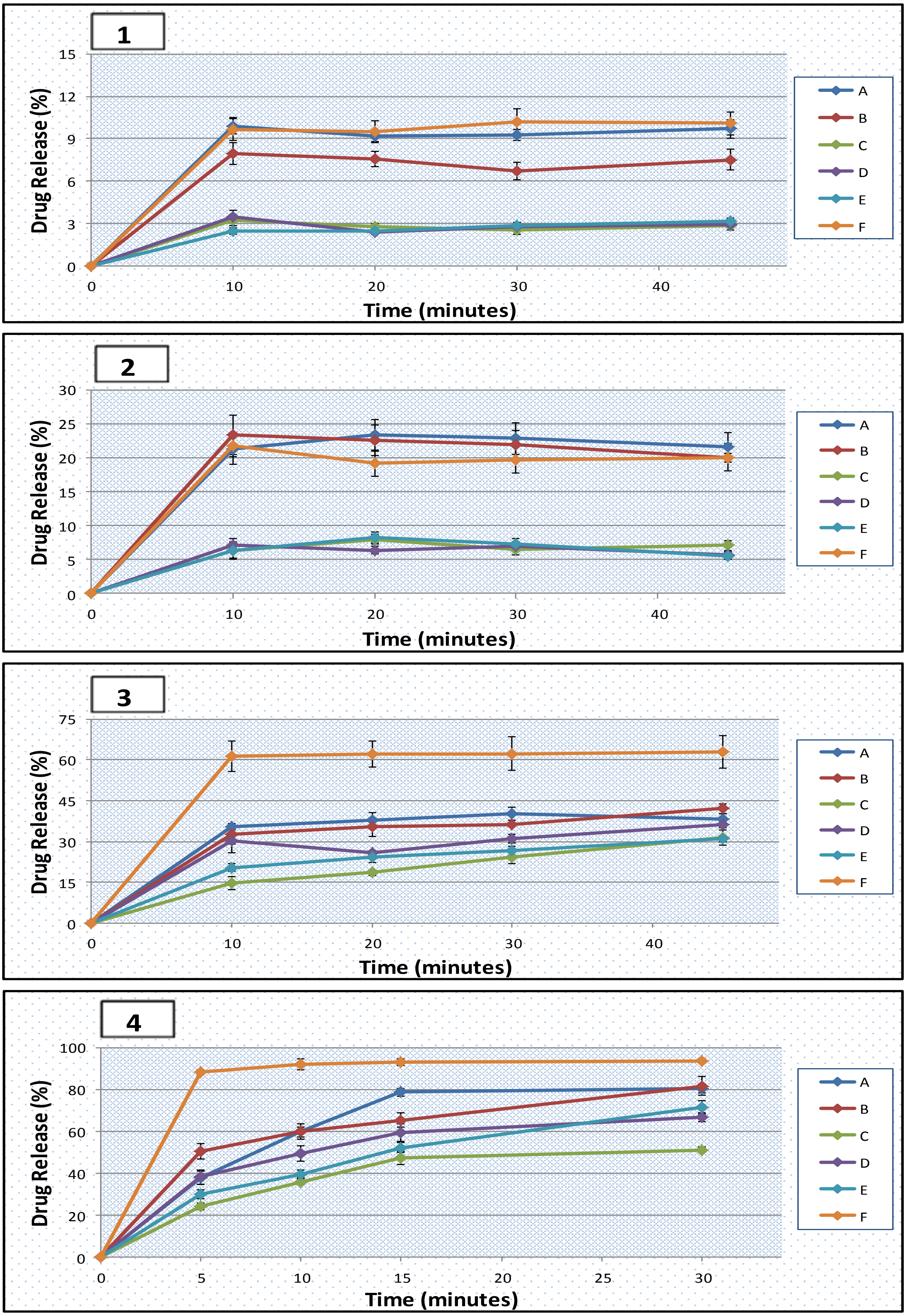
$$Drug\ Released\ \% = \frac{Ru}{Rs} \times \frac{Cs}{Cu} \times 100$$

حيث أن: Ru و Rs هي مساحات قمة المادة الفعالة في المخططات الكروماتوغرافية لمحلول العينة و المحلول المعياري على التوالي؛ Cs و Cu هي تركيز المحلول المعياري و محلول العينة على التوالي.

و يوضح الجدول (٥٣) القيم المتوسطة لنسب غليميبيريد المتحرر من مستحضرات الأقراص في أزمنة الاعتيان مع الانحراف المعياري النسبي RSD% في وسط pH 1.2، pH 4.5، pH 6.8 و pH 7.8 على التوالي، كما تم إنشاء مرتسمات الذوبان للمستحضرات في كل من الأوساط المستخدمة برسم المنحنيات البيانية للقيم المتوسطة لنسب غليميبيريد المتحرر مقابل الزمن من كل من المستحضرات المختبرة كما هو موضح في الشكل (١٣).

الجدول (٥٣) القيم المتوسطة لنسب غليميبيريد Glimepiride المتحرر من مستحضرات الأقراص في أزمنة الاعتيان مع الانحراف المعياري النسبي (Av ± RSD%) في وسط pH 1.2، pH 4.5، pH 6.8 و pH 7.8، (n = 6)

pH 1.2						
Time	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
10	9.91 ± 5.65	7.94 ± 9.31	3.21 ± 12.16	3.49 ± 11.36	2.43 ± 9.69	9.62 ± 7.99
20	9.15 ± 4.48	7.59 ± 7.15	2.73 ± 8.77	2.39 ± 8.38	2.48 ± 9.50	9.51 ± 7.66
30	9.23 ± 4.19	6.71 ± 8.85	2.55 ± 11.58	2.74 ± 7.98	2.82 ± 8.36	10.19 ± 8.91
45	9.69 ± 6.84	7.50 ± 9.67	2.84 ± 10.86	2.93 ± 9.55	3.15 ± 7.50	10.08 ± 8.35
pH 4.5						
Time	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
10	21.36 ± 10.78	23.39 ± 12.65	6.39 ± 18.83	7.14 ± 14.21	6.29 ± 19.60	21.75 ± 7.81
20	23.33 ± 9.95	22.56 ± 9.83	8.22 ± 9.24	6.41 ± 9.40	8.27 ± 10.37	19.18 ± 9.84
30	22.87 ± 10.06	21.71 ± 9.87	6.52 ± 11.63	6.99 ± 8.67	7.36 ± 9.32	19.76 ± 9.95
45	21.57 ± 9.94	21.05 ± 9.91	7.10 ± 10.19	5.66 ± 10.25	5.56 ± 8.92	19.99 ± 3.39
pH 6.8						
Time	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
10	35.39 ± 3.55	31.34 ± 11.14	14.65 ± 16.39	30.33 ± 14.39	20.41 ± 6.16	61.32 ± 8.98
20	37.87 ± 7.15	35.22 ± 9.62	18.44 ± 6.41	25.79 ± 1.10	24.31 ± 8.85	62.10 ± 7.74
30	40.07 ± 6.07	36.12 ± 0.96	24.29 ± 9.85	30.97 ± 4.98	26.56 ± 6.29	62.32 ± 9.92
45	38.03 ± 5.80	42.11 ± 4.19	31.43 ± 8.45	36.29 ± 3.21	31.02 ± 3.53	62.97 ± 9.65
pH 7.8						
Time	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
5	37.91 ± 7.85	50.54 ± 7.40	24.18 ± 6.59	38.36 ± 8.90	30.07 ± 7.28	88.50 ± 1.15
10	59.84 ± 3.91	59.98 ± 5.81	35.99 ± 3.69	49.30 ± 7.55	39.64 ± 4.83	91.99 ± 2.99
15	78.70 ± 2.39	65.49 ± 5.17	47.47 ± 6.40	59.50 ± 7.18	52.30 ± 4.18	93.11 ± 1.84
30	80.32 ± 2.52	81.79 ± 5.41	51.25 ± 2.39	66.78 ± 3.41	71.69 ± 4.21	93.74 ± 0.93



الشكل (١٣) مرتسمات الذوبان لمستحضرات أقراص غليميبيريد Glimepiride المحلية (A، B، C، D، E) و المرجعي (F) المختبرة في (1) وسط pH 1.2، (2) وسط pH 4.5، (3) وسط pH 6.8 و (4) وسط pH 7.8

٤-١-٢- مستحضرات غليبيزيد Glipizide:

تم إجراء اختبارات الذوبان على المستحضرات (A، C و D) المصنعة محلياً و المستحضر المرجعي (E) من أقراص غليبيزيد و لم يطبق على المستحضر المحلي (B) حيث أنه مستحضر أقراص ذات إطلاق متأخر و ذلك في أوساط pH 1.2، pH 4.5 و pH 6.8، و حددت نسبة المادة الفعالة المتحررة في كل نقطة زمنية في جميع أوساط الذوبان بطريقة المقايسة المعتمدة مسبقاً، و ذلك بعد التحقق من ملاءمة النظام قبل كل مقايسة.

تم حساب النسبة المئوية المتحررة من المادة الفعالة في كل نقطة زمنية بالعلاقة التالية:

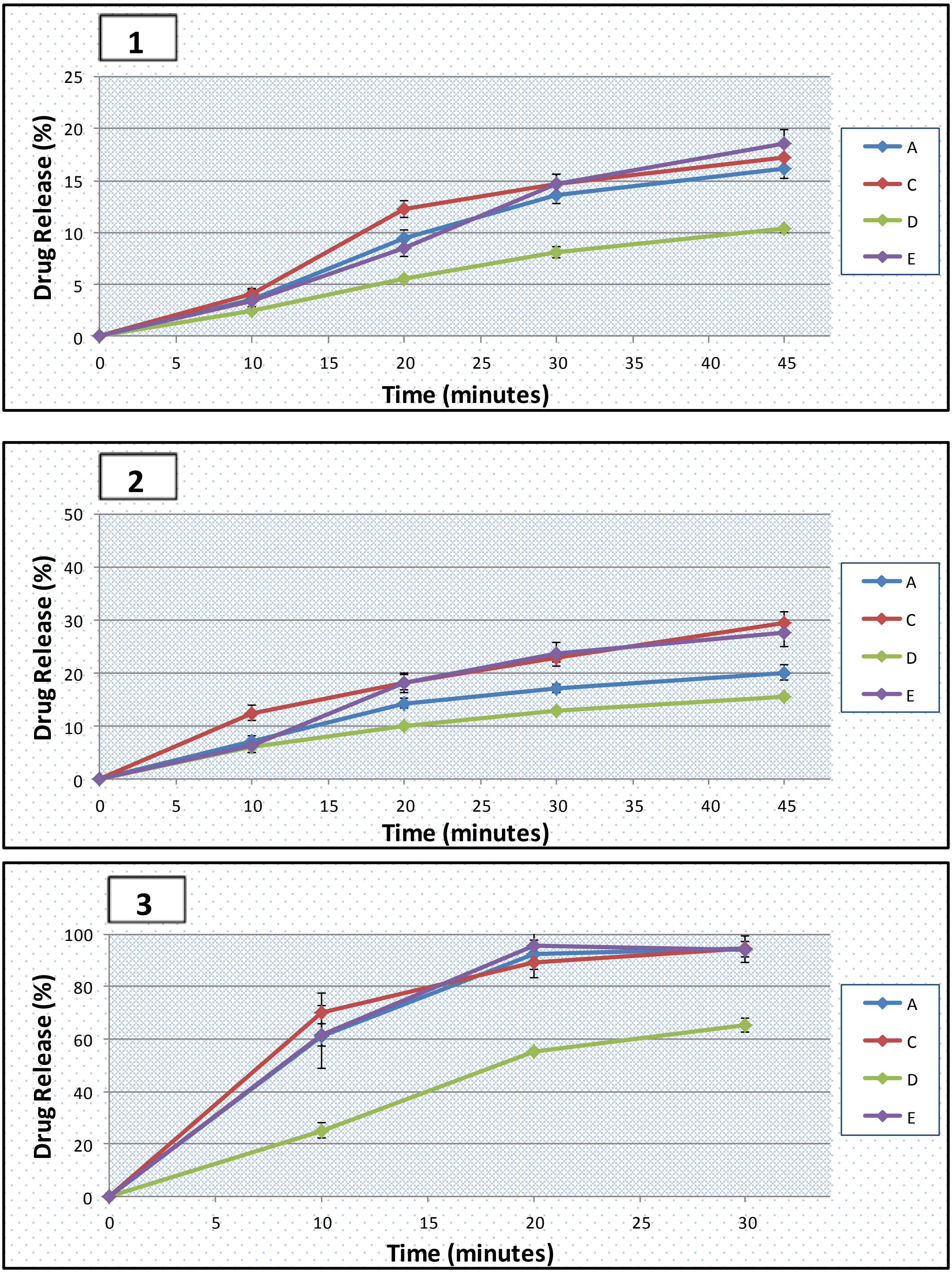
$$Drug\ Released\ \% = \frac{Ru}{Rs} \times \frac{Cs}{Cu} \times 100$$

حيث أن: Ru و Rs هي مساحات قمة المادة الفعالة في المخططات الكروماتوغرافية لمحلول العينة و المحلول المعياري على التوالي؛ Cs و Cu هي تركيز المحلول المعياري و محلول العينة على التوالي.

و يوضح الجدول (٥٤) القيم المتوسطة لنسب غليبيزيد المتحرر من مستحضرات الأقراص في أزمنة الاعتيان مع الانحراف المعياري النسبي RSD% في وسط pH 1.2، pH 4.5 و pH 6.8 على التوالي، كما تم إنشاء مرتسمات الذوبان للمستحضرات في كل من الأوساط المستخدمة برسم المنحنيات البيانية للقيم المتوسطة لنسب غليبيزيد المتحرر مقابل الزمن من كل من المستحضرات المختبرة كما هو موضح في الشكل (١٤).

الجدول (٥٤) القيم المتوسطة لنسب غليبيزيد Glipizide المتحرر من مستحضرات الأقراص في أزمنة الاعتيان مع الانحراف المعياري النسبي (Av ± RSD%) في وسط pH 1.2، pH 4.5 و pH 6.8، (n = 6)

pH 1.2				
Time	**A**	**C**	**D**	**E**
10	3.59 ± 24.53	4.11 ± 11.29	2.48 ± 9.87	3.47 ± 15.72
20	9.38 ± 9.13	12.21 ± 6.76	5.58 ± 5.32	8.48 ± 9.03
30	13.65 ± 5.88	14.65 ± 6.82	8.15 ± 6.45	14.72 ± 6.25
45	16.14 ± 5.72	17.24 ± 5.79	10.32 ± 3.75	18.54 ± 7.49
pH 4.5				
Time	**A**	**C**	**D**	**E**
10	7.16 ± 12.90	12.47 ± 11.42	5.95 ± 14.94	6.36 ± 20.53
20	14.24 ± 6.38	18.28 ± 7.78	10.13 ± 4.20	18.19 ± 9.59
30	17.23 ± 4.54	22.88 ± 3.78	12.89 ± 3.21	23.58 ± 9.61
45	20.11 ± 7.12	29.37 ± 7.87	15.50 ± 2.83	27.56 ± 8.93
pH 6.8				
Time	**A**	**C**	**D**	**E**
10	60.90 ± 19.72	69.88 ± 11.36	25.02 ± 12.35	61.58 ± 7.00
20	92.43 ± 9.60	89.35 ± 2.76	55.36 ± 1.30	95.78 ± 2.06
30	94.46 ± 5.29	94.41 ± 3.01	65.40 ± 4.29	93.90 ± 0.51



الشكل (١٤) مرتسمات الذوبان لمستحضرات أقراص غليبيزيد Glipizide المحلية (A، C، D) و المرجعي (E) المختبرة في (1) وسط pH 1.2، (2) وسط pH 4.5 و (3) وسط pH 6.8

٤-١-٣- مستحضرات أقراص غليبوريد Glyburide:

تم إجراء اختبارات الذوبان على المستحضرات المتوافرة محلياً و المستحضر المرجعي في أوساط pH 1.2، pH 4.5 و pH 6.8 إضافة إلى وسط pH 9.5 و هو الوسط الدستوري حسب USP 35 [١٧]، و تم تحديد نسبة المادة الفعالة المتحررة في كل نقطة زمنية في جميع أوساط الذوبان بطريقة المقايسة المعتمدة مسبقاً، و ذلك بعد التحقق من ملاءمة النظام قبل كل مقايسة.

تم حساب النسبة المئوية المتحررة من المادة الفعالة في كل نقطة زمنية بالعلاقة التالية:

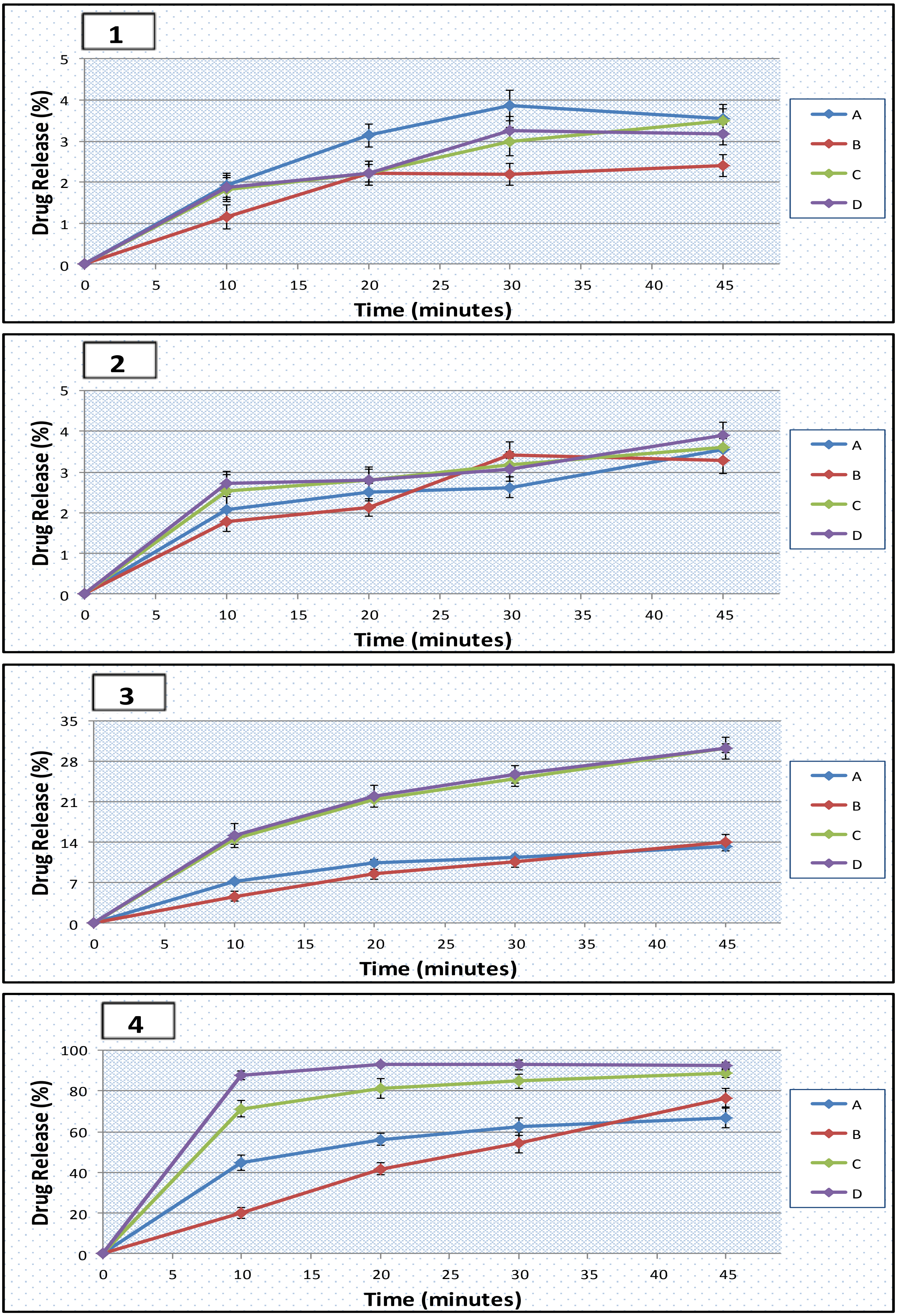
$$Drug\ Released\ \% = \frac{Ru}{Rs} \times \frac{Cs}{Cu} \times 100$$

حيث أن: Ru و Rs هي مساحات قمة المادة الفعالة في المخططات الكروماتوغرافية لمحلول العينة و المحلول المعياري على التوالي؛ Cs و Cu هي تركيز المحلول المعياري و محلول العينة على التوالي.

يوضح الجدول (٥٥) القيم المتوسطة لنسب غليبوريد المتحرر من مستحضرات الأقراص في أزمنة الاعتيان مع الانحراف المعياري النسبي RSD% في وسط pH 1.2، pH 4.5، pH 6.8 و pH 9.5 على التوالي، كما تم إنشاء مرتسمات الذوبان للمستحضرات في كل من الأوساط المستخدمة برسم المنحنيات البيانية للقيم المتوسطة لنسب غليبوريد المتحرر مقابل الزمن من كل من المستحضرات المختبرة كما موضح في الشكل (١٥).

الجدول (٥٥) القيم المتوسطة لنسب غليبوريد Glyburide المتحرر من مستحضرات الأقراص في أزمنة الاعتيان مع الانحراف المعياري النسبي (Av ± RSD%) في وسط pH 1.2، pH 4.5، pH 6.8 و pH 9.5، (n = 6)

pH 1.2				
Time	**A**	**B**	**C**	**D**
10	1.92 ± 14.74	1.16 ± 24.62	1.81 ± 16.13	1.87 ± 15.35
20	3.15 ± 8.95	2.22 ± 13.55	2.21 ± 12.97	2.21 ± 9.56
30	3.87 ± 9.94	2.19 ± 11.78	2.99 ± 11.67	3.26 ± 10.48
45	3.56 ± 9.31	2.41 ± 10.79	3.48 ± 8.43	3.16 ± 7.67
pH 4.5				
Time	**A**	**B**	**C**	**D**
10	2.08 ± 14.57	1.78 ± 13.86	2.53 ± 15.66	2.73 ± 10.27
20	2.51 ± 8.45	2.13 ± 10.33	2.80 ± 11.25	2.81 ± 9.62
30	2.61 ± 9.75	3.41 ± 9.77	3.18 ± 9.63	3.06 ± 9.21
45	3.56 ± 7.17	3.29 ± 9.95	3.60 ± 9.84	3.89 ± 8.12
pH 6.8				
Time	**A**	**B**	**C**	**D**
10	7.21 ± 5.67	4.61 ± 18.11	14.61 ± 6.31	15.19 ± 14.05
20	10.50 ± 5.05	8.44 ± 9.76	21.46 ± 1.06	22.01 ± 8.57
30	11.43 ± 1.57	10.69 ± 9.97	24.91 ± 4.72	25.68 ± 5.85
45	13.35 ± 1.30	13.93 ± 9.88	30.29 ± 2.46	30.29 ± 6.14
pH 9.5				
Time	**A**	**B**	**C**	**D**
10	44.93 ± 8.38	19.91 ± 14.02	71.26 ± 5.70	87.84 ± 2.38
20	56.23 ± 5.13	41.69 ± 6.93	81.10 ± 5.79	93.18 ± 0.25
30	62.47 ± 6.96	54.51 ± 9.33	84.69 ± 3.90	92.74 ± 2.41
45	66.49 ± 7.31	76.49 ± 5.85	88.71 ± 4.37	92.42 ± 2.11



الشكل (١٥) مرتسمات الذوبان لمستحضرات أقراص غليبوريد Glyburide المحلية (A، B، C) و المرجعي (D) المختبرة في (1) وسط pH 1.2، (2) وسط pH 4.5، (3) وسط pH 6.8 و (4) وسط pH 9.5

٤-١-٤- مستحضرات ريباغلينيد Repaglinide :

تم إجراء اختبار الذوبان على المستحضر المصنع محلياً و المستحضر المرجعي في أوساط pH 1.2، pH 4.5 و pH 6.8، و حددت نسبة المادة الفعالة المتحررة في كل نقطة زمنية في جميع أوساط الذوبان بطريقة المقايسة المعتمدة مسبقاً، و ذلك بعد التحقق من ملاءمة النظام قبل كل مقايسة.

تم حساب النسبة المئوية المتحررة من المادة الفعالة في كل نقطة زمنية بالعلاقة التالية:

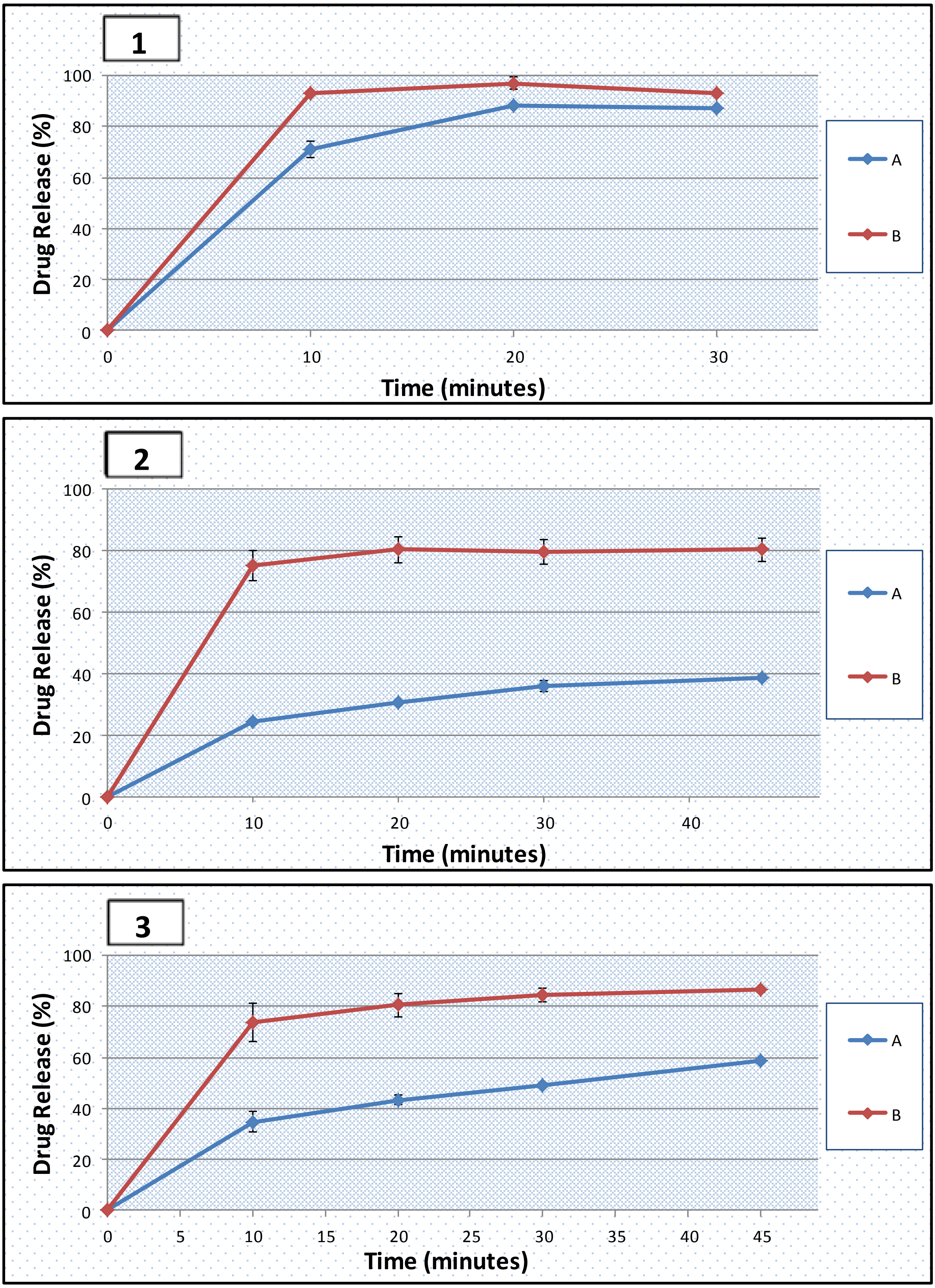
$$Drug\ Released\ \% = \frac{Ru}{Rs} \times \frac{Cs}{Cu} \times 100$$

حيث أن: Ru و Rs هي مساحات قمة المادة الفعالة في المخططات الكروماتوغرافية لمحلول العينة و المحلول المعياري على التوالي؛ Cs و Cu هي تركيز المحلول المعياري و محلول العينة على التوالي.

و يوضح الجدول (٥٦) القيم المتوسطة لنسب ريباغلينيد المتحرر من مستحضرات الأقراص في أزمنة الاعتيان مع الانحراف المعياري النسبي RSD% في وسط pH 1.2، pH 4.5 و pH 6.8 على التوالي، كما تم إنشاء مرتسمات الذوبان للمستحضرات في كل من الأوساط المستخدمة برسم المنحنيات البيانية للقيم المتوسطة لنسب ريباغلينيد المتحرر مقابل الزمن من كل من المستحضرات المختبرة كما هو موضح في الشكل (١٦).

الجدول (٥٦) القيم المتوسطة لنسب ريباغلينيد Repaglinide المتحرر من مستحضرات الأقراص في أزمنة الاعتيان مع الانحراف المعياري النسبي (Av ± RSD%) في وسط pH 1.2، pH 4.5 و pH 6.8، (n = 6)

pH 1.2		
Time	**A**	**B**
10	70.99 ± 4.39	92.90 ± 0.30
20	88.19 ± 0.38	96.89 ± 2.54
30	87.15 ± 0.29	93.04 ± 0.18
pH 4.5		
Time	**A**	**B**
10	24.46 ± 3.34	75.27 ± 6.74
20	30.62 ± 1.41	80.44 ± 5.23
30	36.14 ± 4.93	79.76 ± 5.14
45	38.63 ± 2.35	80.39 ± 4.96
pH 6.8		
Time	**A**	**B**
10	34.71 ± 11.52	73.68 ± 9.91
20	43.17 ± 4.38	80.53 ± 5.80
30	49.12 ± 1.44	84.26 ± 3.24
45	58.42 ± 0.97	86.30 ± 0.72



الشكل (١٦) مرتسمات الذوبان لمستحضرات أقراص ريباغلينيد Repaglinide المحلي (A) و المرجعي (B) المختبرة في (1) وسط pH 1.2، (2) وسط pH 4.5 و (3) وسط pH 6.8

٤-٣- مقارنة مرتسمات الذوبان للمستحضرات المحلية مع المرجعية للتحقق من التكافؤ في الزجاج:

لمقارنة مرتسمات الذوبان تم حساب قيمة عامل التشابه f2 لمرتسمات ذوبان جميع المستحضرات المحلية مع المستحضر المرجعي في جميع الأوساط بتطبيق العلاقة التالية [٣٢]:

$$f_2 = 50 \times \log\left\{\left[1 + \left(\frac{1}{n}\right)\sum_{t=1}^{n}(Rt - Tt)^2\right]^{-0.5} \times 100\right\}$$

٤-٣-١- مستحضرات غليميبيريد Glimepiride:

يوضح الجدول (٥٧) نتائج قيم عامل التشابه f2 لمرتسمات ذوبان مستحضرات أقراص غليميبيريد المحلية بالنسبة للمستحضر المرجعي في الأوساط pH 4.5، pH 6.8 و pH 7.8.

الجدول (٥٧) نتائج قيم f1 لمرتسمات ذوبان مستحضرات أقراص غليميبيريد Glimepiride المحلية مع المستحضر المرجعي في الأوساط المختبرة

	A	B	C	D	E
pH 4.5	76.92	69.15	43.83	43.18	43.56
pH 6.8	30.63	29.36	19.68	25.06	21.73
pH 7.8	25.04	26.84	13.85	20.25	17.06

٤-٣-٢- مستحضرات غليبيزيد Glipizide:

يوضح الجدول (٥٨) نتائج قيم عامل التشابه f2 لمرتسمات ذوبان مستحضرات أقراص غليبيزيد المحلية بالنسبة للمستحضر المرجعي في الأوساط pH 1.2، pH 4.5 و pH 6.8.

الجدول (٥٨) نتائج قيم f2 لمرتسمات ذوبان مستحضرات أقراص غليبيزيد Glipizide المحلية مع المستحضر المرجعي في الأوساط المختبرة

	A	C	D
pH 1.2	88.34	82.51	62.70
pH 4.5	63.42	73.70	52.13
pH 6.8	82.54	60.56	22.48

٤-٣-٣- مستحضرات غليبوريد Glyburide:

يوضح الجدول (٥٩) نتائج قيم عامل التشابه f2 لمرتسمات ذوبان مستحضرات أقراص غليبوريد المحلية بالنسبة للمستحضر المرجعي في الأوساط pH 6.8 و pH 9.5.

الجدول (٥٩) نتائج قيم f2 لمرتسمات ذوبان مستحضرات أقراص غليبوريد Glyburide المحلية مع المستحضر المرجعي في الأوساط المختبرة

	A	B	C
pH 6.8	44.08	42.58	97.09
pH 9.5	21.54	13.40	44.71

٤-٣-٤- مستحضرات ريباغلينيد Repaglinide :

يوضح الجدول (٦٠) نتائج قيم عامل التشابه f2 لمرتسمات ذوبان مستحضر أقراص ريباغلينيد المحلي بالنسبة للمستحضر المرجعي في الأوساط pH 1.2، pH 4.5 و pH 6.8.

الجدول (٦٠) نتائج قيم f2 لمرتسمات ذوبان مستحضر أقراص ريباغلينيد Repaglinide المحلي مع المستحضر المرجعي في الأوساط المختبرة

	A
pH 1.2	42.59
pH 4.5	16.54
pH 6.8	22.73

المناقشة

DISCUSSION

١- مناقشة اختيار طريقة تحليل كمي تعتمد على الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجازHPLC لمقايسة المركبات المدروسة في الأقراص و في اختبارات الذوبان المطبقة على الأقراص:

تدرج بعض دساتير الأدوية أفرودات لأقراص المركبات المدروسة [١٧، ١٨، ٥١]، لذلك لاعتماد طريقة ذات مصدوقية لمقايسة المركبات المدروسة في مستحضراتها، تم أولاً تطبيق طريقة مقايسة دستورية لكل من أقراص هذه المركبات للتأكد من ملاءمتها للتطبيق، حيث اختيرت الطرائق الدستورية التي تستخدم العمود C18 بهدف استخدام عمود واحد لجميع المقايسات؛ فطبقت بالنسبة لأقراص غليميبيريد طريقة المقايسة الواردة في دستور الأدوية الأمريكي USP 35 [١٧]، و لأقراص غليبيزيد طبقت طريقة المقايسة الواردة في دستور الأدوية الأمريكي USP 35 [١٧]، و لأقراص غليبوريد طبقت طريقة المقايسة الواردة في دستور الأدوية البريطاني BP 2013 [١٨]، و بالنسبة لأقراص ريباغلينيد طبقت طريقة المقايسة الواردة في دستور الأدوية الأمريكي USP 35 [١٧]، و قد أعطت هذه الطرائق عند تطبيقها قمم للمركبات بأزمنة احتباس كبيرة تراوحت بين ٢٢.١٧ و ٢٨.٩٣ دقيقة كما يظهر في الشكل (٣).

و نظراً لأن طريقة المقايسة ستطبق على عدد كبير من العينات أثناء اختباري المقايسة و موحودية المحتوى، و لأن تطبيق طريقة واحدة للمركبات الأربعة المدروسة يسهل العمل التحليلي الروتيني بدون الحاجة إلى استخدام طريقة منفصلة لكل مركب، فقد تم إجراء عدة تعديلات على الطريقة الدستورية لمقايسة أقراص غليميبيريد حتى اعتمدت طريقة واحدة بسيطة سريعة يمكن تطبيقها على أقراص المركبات الأربعة المدروسة، حيث أن غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد عبارة عن حموض ضعيفة و قيم pKa لها متقاربة: ٦.٢، ٥.٩، ٥.٣ و ٥.٨ على التوالي [١٣، ١٥، ٢٥]، و بالتالي يمكن تطبيق نفس الطريقة لمقايستها، و قد أعطت هذه الطريقة عند تطبيقها على عينات منفصلة من أقراص للمركبات المدروسة، قمم لهذه المركبات بزمن احتباس أقل من ١٠ دقائق كما يظهر في الشكل (٤)، وكانت متثابتات ملاءمة النظام لهذه القمم مقبولة كما يظهر في الجدول (٢٢)، فتراوحت قيم معامل التذييل بين ١.٠١ و ١.١٧ (أقل من ٢)، و قيم عدد الصفائح النظرية بين ٨١١٣ و ١١٧٩٤ (أكبر من ٢٠٠٠) [١٧، ١٠٠].

كما تم التأكد من إمكانية تطبيق الطريقة المعتمدة مسبقاً لمقايسة المركبات المدروسة المتحررة من الأقراص في عدة أوساط ذوبان عند إجراء مقارنة مرتسمات ذوبان المستحضرات المحلية لأقراص غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد مع مستحضرات مرجعية في الزجاج، و بذلك تستخدم طريقة واحدة لتحديد المركبات المدروسة في اختبارات المقايسة، موحودية المحتوى، و في اختبارات الذوبان المستخدمة لتحديد التكافؤ في الزجاج، و عند التطبيق العملي لهذه الطريقة على عينات من المركبات ضمن أوساط الذوبان التي ستستخدم للمقارنة بالتراكيز المتوقعة أثناء تطبيق اختبارات الذوبان و لكن بعد تمديد العينات النهائية بالطور المتحرك،

أعطت هذه الطريقة قمم كما في الشكل (٥) (٦) (٧) (٨) بمتثابتات ملاءمة نظام مقبولة كما يظهر في الجدول (٢٣) حيث كانت قيم معامل التذييل أقل من ٢ و قيم عدد الصفائح النظرية أكبر من ٢٠٠٠.

٢- مناقشة التحقق من مصدوقية طريقة المقايسة المطبقة:

التحقق من مصدوقية الطريقة للاستخدام في مقايسة المركبات في الأقراص

قبل استخدام أي طريقة تحليلية للمقايسة، يجب التحقق من مصدوقية هذه الطريقة للتأكد من أن هذه الطريقة ستتوافق دائماً مع المتطلبات التحليلية و ذلك بالتحقق من انتقائيتها، خطيتها، قدرتها على استعادة المركبات من مزيج السواغات الموجودة ضمنه (المضبوطية)، و من قابليتها لتكرار النتائج عند تطبيقها في نفس اليوم و في أيام مختلفة، و كذلك مقدرتها على عدم التأثر بالتغييرات الصغيرة التي تطرأ أثناء العمل الروتيني (المتانة)، ومعرفة حساسيتها (حد الكشف وحد الكم) [٢٧]؛ و قد تم التحقق من هذه المتثابتات لكل مركب على حدى.

- أعطت المنحنيات المعيارية لمساحات القمم الناتجة من تطبيق طريقة المقايسة على سلسلة من التراكيز، معامل ارتباط لكل من المركبات المدروسة أكبر من ٠.٩٩٧ [٩٩] و ذلك ضمن مجال التراكيز من ٤٠ إلى ١٦٠ مكغ/مل بالنسبة لكل من غليميبيريد، غليبيزيد و ريباغلينيد و ضمن المجال من ٥٠ إلى ٢٠٠ مكغ/مل كما يظهر في الشكل (٩)، مما يدل على خطية الطريقة في هذه المجالات من التراكيز.
- تم إجراء دراسة المضبوطية باستخدام طريقة الإضافة المعيارية عند التراكيز ٨٠ – ١٠٠ – ١٢٠% من كل مركب و كانت قيم الاستعادة تقع ضمن المجال ٩٨%– ١٠٢% [٩٩] كما يظهر في الجدول (٢٦) مما يثبت قدرة الطريقة على إعطاء قيم قريبة من القيم الحقيقية و على استعادة المركبات المدروسة من مزيج السواغات الموجودة ضمنه بنسب مقبولة.
- و عند تكرار تطبيق الطريقة على عينة متجانسة بتحضيرها من البداية في نفس اليوم و خلال ٣ أيام، ٣ مرات عند كل من التركيز ٥٠% - ١٠٠% و ٢٠٠% من كل مركب، أعطت نتائج كانت قيم الانحراف المعياري النسبي فيما بينها أقل من ٢% [١٠٩] كما يظهر في الجدول (٢٨) و الجدول (٢٩)، مما يدل على قدرة الطريقة على إعطاء نتائج متوافقة فيما بينها عند تطبيقها ضمن نفس الشروط و كذلك ضمن شروط مختلفة في نفس المخبر.
- عند تطبيق طريقة المقايسة مع تغيير في الشروط المطبقة بنسب طفيفة محددة على محلول عياري، كانت نتائج متثابتات ملاءمة النظام عند كل تغيير مقبولة حيث كانت قيم الانحراف المعياري النسبي للمساحات و لأزمنة الاحتباس أقل من ٢%، و كانت قيم معامل التذييل أقل من ٢ و كانت عدد الصفائح النظرية أكبر من ٢٠٠٠ [١٧، ١٠٠] كما يظهر في الجدول (٣٠)، مما يدل على عدم تأثر الطريقة التحليلة بالتغييرات الصغيرة في الشروط المطبقة التي يمكن أن تصادف أثناء العمل الروتيني.

- أعطت طريقة المقايسة المعتمدة حد كشف للمركبات المدروسة تراوح بين ٠.٠٠٧ مكغ/مل إلى ٠.٠٢٣ مكغ/مل، و حد كم تراوح بين ٠.٠٢٤ مكغ/مل إلى ٠.٠٧٨ مكغ/مل، كما يظهر في الجدول (٣١).
- كما أظهرت مقارنة المخططات الكروماتوغرافية للمحاليل المعيارية من المركبات مع المخطط الكروماتوغرافي لمحلول الغفل Placebo، عدم وجود أي استجابة في أزمنة الاحتباس الموافقة للمركبات المدروسة كما يظهر في الشكل (١٠)، كذلك كانت قيم نقاوة القمة لقمم المركبات الناتجة عن محاليل العينة أكبر من ٠.٩٩ [١١٠] مما يؤكد أن الطريقة قادرة على فصل المركبات عن السواغات المستخدمة في تصنيع الأقراص عند مقايستها في المستحضرات و أن الطريقة تتمتع بالنوعية.

و بالتالي أثبت أن الطريقة ذات مصدوقية و يمكن استخدامها لمقايسة غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد في الأقراص.

<u>التحقق من مصدوقية الطريقة للاستخدام في مقايسة المركبات المدروسة المتحررة من الأقراص في اختبارات الذوبان:</u>

تم التحقق من مصدوقية الطريقة كطريقة مقايسة في اختبارات الذوبان المطبقة على الأقراص، حيث أن التراكيز و المحلات و طريقة التحضير المستخدمة في الطريقة للمقايسة في اختبارات الذوبان تختلف عن تلك المستخدمة في الطريقة للمقايسة في الأقراص، لذلك تم التأكد من انتقائيتها، خطيتها، قدرتها على استعادة المركبات من وسط الذوبان و مزيج السواغات الموجودة ضمنه (المضبوطية)، ومن قابليتها لتكرار النتائج عند تطبيقها في نفس اليوم و في أيام مختلفة (الدقة)، ومعرفة حساسيتها (حد الكشف وحد الكم).

- أعطت المنحنيات المعيارية لمساحات القمم الناتجة من تطبيق طريقة المقايسة على سلسلة من التراكيز معامل ارتباط لكل من المركبات المدروسة أكبر من ٠.٩٩٧ [٩٩] و ذلك ضمن مجال التراكيز من ٠.١ إلى ١ مكغ/مل بالنسبة لغليميبيريد، في المجال من ٠.٢٥ إلى ٢.٥ مكغ/مل بالنسبة لكل من غليبيزيد و غليبوريد و في المجال من ٠.٠٥ إلى ٠.٥ مكغ/مل بالنسبة لريباغلينيد كما يظهر في الشكل (١١)، مما يدل على خطية الطريقة في هذه المجالات من التراكيز.
- تم إجراء دراسة المضبوطية باستخدام طريقة الاستعادة من الغفل Spiked – placebo recovery method عند التراكيز ١٠ – ٥٠ – ١٠٠% من كل مركب و كانت قيم الاستعادة تقع ضمن المجال ٩٥ – ١٠٥% [١٧] كما يظهر في الجدول (٣٤)، مما يثبت قدرة الطريقة على إعطاء قيم قريبة من القيم الحقيقية و على استعادة المركبات المدروسة من مزيج السواغات الموجودة ضمنه بنسب مقبولة.
- عند تطبيق طريقة المقايسة على عينة محضرة بتركيز ١٠٠% من كل مركب حيث حقنت هذه العينة ٦ حقنات في نفس اليوم و تكرار هذه العملية خلال ٣ أيام، أعطت نتائج كانت قيم الانحراف المعياري النسبي فيما بينها أقل من ٢% [١٠٩] كما يظهر في الجدول (٣٥)، مما يدل على قدرة الطريقة على

إعطاء نتائج متوافقة فيما بينها عند تطبيقها ضمن نفس الشروط و كذلك ضمن شروط مختلفة في نفس المخبر.

- أعطت هذه الطريقة قيم حد كشف وحد كم للمركبات المدروسة تراوح بين ٠.٠١٦ مكغ/مل إلى ٠.٠٢١ مكغ/مل، و حد كم تراوح بين ٠.٠٥٣ مكغ/مل إلى ٠.٠٧٠ مكغ/مل، كما يظهر في الجدول (٣٦).
- كما أظهرت مقارنة المخططات الكروماتوغرافية للمحاليل المعيارية من المركبات المدروسة مع المخطط الكروماتوغرافي لمحلول الغفل، عدم وجود أي استجابة في أزمنة الاحتباس الموافقة لهذه المركبات كما يظهر في الشكل (١٢)، كذلك كانت قيم نقاوة القمة لقمم المركبات الناتجة عن محاليل العينة أكبر من ٠.٩٩ [١١٠] مما يؤكد أن الطريقة قادرة على فصل المركبات المدروسة عن السواغات المستخدمة في تصنيع الأقراص ضمن وسط الذوبان عند مقايستها في اختبارات الذوبان و أن الطريقة تتمتع بالنوعية.

و بالتالي أثبت أن الطريقة ذات مصدوقية و يمكن استخدامها لمقايسة غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد في اختبارات الذوبان للأقراص.

٣- مناقشة تطبيق اختبارات لمراقبة جودة الأقراص على المستحضرات المحلية و المرجعية:

طبقت اختبارات لمراقبة جودة الأقراص على المستحضرات المحلية و المرجعية للمركبات المدروسة و التي تفيد في تقييم جودة الأقراص ضمن شكلها النهائي كمستحضر مغلف مسوق و تضمنت تجانس الوزن، المقايسة، موحودية المحتوى و التفتت.

مستحضرات أقراص غليميبيريد Glimepiride:

يلخص الجدول (٦١) نتائج اختبارات مراقبة الجودة المطبقة على المستحضرات المحلية و المستحضر المرجعي من أقراص غليميبيريد حيث نجد أنه:

- بالنسبة لاختبار الوزن كانت أوزان أقراص جميع المستحضرات لا تنحرف عن الوزن المتوسط بأكثر من نسبة الانحراف المسموحة و التي تساوي ٧.٥% باعتبار أن الوزن الوسطي لجميع المستحضرات يتراوح بين ٨٠ ملغ و ٢٥٠ ملغ كما يظهر في الجدول (٣٧)، و بالتالي اختبار تجانس الوزن مقبول بالنسبة لجميع المستحضرات.
- بالنسبة لاختبار التفتت تفتت جميع الأقراص بشكل كامل في زمن أقل من ١٥ دقيقة كما هو موضح في الجدول (٣٨)، و باعتبار أن أقراص هذه المستحضرات غير ملبسة فاختبار التفتت مقبول لجميع المستحضرات المدروسة [١٨].

- كما وجد عند مقايسة عينات من المستحضرات المدروسة باستخدام طريقة المقايسة المعتمدة أن محتوى غليميبيريد في الأقراص تراوح بين ٩٨.٤٥% في المستحضر B و ١٠٣.٦٠% في المستحضر F من المحتوى المعنون من المادة الفعالة كما يظهر في الجدول (٣٩)، لذلك يعتبر محتوى المادة الفعالة في جميع هذه المستحضرات مقبول حيث أنه يقع ضمن مجال حد القبول وفق دستور الأدوية الأمريكي USP 35 و الذي يتراوح من ٩٠% إلى ١١٠% من المحتوى المعنون [١٧].
- طبق اختبار موحودية الوحدات الجرعية بإجراء اختبار موحودية المحتوى Content uniformity، فتم مقايسة محتوى كل من ١٠ أقراص من كل مستحضر مدروس، و عند حساب قيم القبول لكل مستحضر وجد أن أكبر قيمة للقبول كانت في المستحضر E و تساوي ١٠.٢٩ كما هو موضح في الجدول (٤٠) و بالتالي فإن اختبار موحودية المحتوى يعتبر مقبول لجميع المستحضرات المدروسة حيث أن قيم القبول لـ ١٠ أقراص من كل مستحضر كانت أقل من ١٥ [١٧]؛ كما أن أقل قيمة للمحتوى الإفرادي لجميع أقراص المستحضرات المختبرة كانت ٩١.٨٤% و أعلى قيمة كانت ١١٠.٠٥%، لذلك يعتبر اختبار موحودية المحتوى uniformity of content لجميع المستحضرات مقبول حيث أن قيم المحتويات الإفرادية تقع ضمن مجال حد القبول و الذي يتراوح من ٨٥% إلى ١١٥% من المحتوى المعنون [١٨].

الجدول (٦١) ملخص نتائج اختبارات الجودة للمستحضرات المحلية و المستحضر المرجعي من أقراص غليميبيريد Glimepiride

الاختبار	حد القبول	المستحضر المحلي A	المستحضر المحلي B	المستحضر المحلي C	المستحضر المحلي D	المستحضر المحلي E	المستحضر المرجعي F
تجانس الوزن	الانحراف ± ٧.٥%	مقبول	مقبول	مقبول	مقبول	مقبول	مقبول
التفتت	الزمن أقل من ١٥ دقيقة	٦:٤٢ دقيقة	٠:٣٠ دقيقة	٢:٤٠ دقيقة	٠:١٥ دقيقة	٥:٥٠ دقيقة	١:١٨ دقيقة
		مقبول	مقبول	مقبول	مقبول	مقبول	مقبول
وسطي المقايسة	٩٠ - ١١٠%	١٠٣.٠%	٩٨.٥%	١٠٠.٧%	١٠٠.٢%	١٠٠.٤%	١٠٣.٦%
		مقبول	مقبول	مقبول	مقبول	مقبول	مقبول
موحودية الوحدات الجرعية	قيمة القبول أقل من ١٥%	١٠.٠٩	٧.٤٧	٦.١٨	٢.١٧	١٠.٢٩	٧.١٣
		مقبول	مقبول	مقبول	مقبول	مقبول	مقبول
موحودية المحتوى	٨٥ - ١١٥%	١٠٠ - ١١٠%	٩٥ - ١٠٥%	٩٥ - ١٠١%	٩٩ - ١٠٢%	٩٢ - ١٠٨%	١٠٢ - ١٠٨%
		مقبول	مقبول	مقبول	مقبول	مقبول	مقبول

مستحضرات أقراص غليبيزيد Glipizide:

يلخص الجدول (٦٢) نتائج اختبارات مراقبة الجودة المطبقة على المستحضرات المحلية و المستحضر المرجعي من أقراص غليبيزيد حيث نجد أنه:

- بالنسبة لاختبار الوزن كانت أوزان أقراص المستحضرات A، B، C و E لا تنحرف عن الوزن المتوسط بأكثر من نسبة الانحراف المسموحة و التي تساوي ٧.٥% باعتبار أن الوزن الوسطي لجميع المستحضرات يتراوح بين ٨٠ ملغ و ٢٥٠ ملغ، و وجد أن قرص واحد من أقراص المستحضر D وزنه ينحرف عن الوزن المتوسط بأكثر من نسبة الانحراف المسموحة لكنه لا ينحرف عن الوزن المتوسط بأكثر من ضعف نسبة الانحراف المسموحة كما يظهر في الجدول (٤١)، و بالتالي اختبار تجانس الوزن مقبول بالنسبة لجميع المستحضرات.
- و بالنسبة لاختبار التفتت تفتت جميع أقراص المستحضرات A، C، D و E بشكل كامل في زمن أقل من ١٥ دقيقة كما هو موضح في الجدول (٤٢)، و باعتبار أن أقراص هذه المستحضرات غير ملبسة فاختبار التفتت مقبول بالنسبة لهذه المستحضرات [١٨].
- وجد عند مقايسة عينات من المستحضرات المدروسة وفق طريقة المقايسة المعتمدة أن محتوى غليبيزيد في الأقراص تراوح بين ٩٧.٠٢ % في المستحضر D و ١٠٥.١٣% في المستحضر E من المحتوى المعنون من المادة الفعالة كما يظهر في الجدول (٤٣)، لذلك يعتبر محتوى المادة الفعالة في جميع هذه المستحضرات مقبول حيث أنه يقع ضمن مجال حد القبول وفق دستور الأدوية الأمريكي USP 35 و وفق دستور الأدوية البريطاني BP 2013 الذي يتراوح من ٩٠% إلى ١١٠% من المحتوى المعنون [١٧].
- طبق اختبار موحودية الوحدات الجرعية بإجراء اختبار موحودية المحتوى Content uniformity، فتم مقايسة محتوى كل من ١٠ أقراص من كل مستحضر مدروس، و عند حساب قيم القبول لكل مستحضر وجد أن أكبر قيمة للقبول كانت في المستحضر D و تساوي ١٠.٤٥ كما هو موضح في الجدول (٤٤) و بالتالي فإن اختبار موحودية المحتوى يعتبر مقبول لجميع المستحضرات المدروسة حيث أن قيم القبول لـ ١٠ أقراص من كل مستحضر كانت أقل من ١٥ [١٧]؛ كما أن أقل قيمة للمحتوى الإفرادي لجميع أقراص المستحضرات المختبرة كانت ٩٢.٣٦% و أعلى قيمة كانت ١٠٨.٤٠%، لذلك يعتبر اختبار موحودية المحتوى uniformity of content لجميع المستحضرات مقبول حيث أن قيم المحتويات الإفرادية تقع ضمن مجال حد القبول و الذي يتراوح من ٨٥% إلى ١١٥% من المحتوى المعنون [١٨].

الجدول (٦٢) ملخص نتائج اختبارات الجودة للمستحضرات المحلية و المستحضر المرجعي من أقراص غليبيزيد Glipizide

الاختبار	حد القبول	المستحضر المحلي A	المستحضر المحلي B	المستحضر المحلي C	المستحضر المحلي D	المستحضر المرجعي E
تجانس الوزن	الانحراف ± ٧.٥%	مقبول	مقبول	مقبول	مقبول	مقبول
التفتت	الزمن أقل من ١٥ دقيقة	٤:٢٣ دقيقة	-	٣:٥٥ دقيقة	٨:٤٠ دقيقة	٣:٢١ دقيقة
		مقبول	-	مقبول	مقبول	مقبول
وسطي المقايسة	٩٠ - ١١٠%	١٠١%	٩٩%	١٠٣%	٩٧%	١٠٥%
		مقبول	مقبول	مقبول	مقبول	مقبول
موحودية الوحدات الجرعية	قيمة القبول أقل من ١٥%	٤.٥٣	٢.٣٣	٥.٧٢	١٠.٤٥	٩.٤١
		مقبول	مقبول	مقبول	مقبول	مقبول
موحودية المحتوى	٨٥ - ١١٥%	٩٧ - ١٠٣%	٩٨ - ١٠١%	٩٩ - ١٠٦%	٩٢ - ١٠٣%	١٠٢ - ١٠٨%
		مقبول	مقبول	مقبول	مقبول	مقبول

مستحضرات أقراص غليبوريد Glyburide:

يلخص الجدول (٦٣) نتائج اختبارات مراقبة الجودة المطبقة على المستحضرات المحلية و المستحضر المرجعي من أقراص غليبوريد حيث نجد أنه:

- بالنسبة لاختبار الوزن كانت أوزان أقراص جميع المستحضرات لا تنحرف عن الوزن المتوسط بأكثر من نسبة الانحراف المسموحة و التي تساوي ٧.٥% باعتبار أن الوزن الوسطي لجميع المستحضرات يتراوح بين ٨٠ ملغ و ٢٥٠ ملغ كما يظهر في الجدول (٤٥)، و بالتالي اختبار تجانس الوزن مقبول بالنسبة لجميع المستحضرات.
- و بالنسبة لاختبار التفتت تفتت جميع الأقراص بشكل كامل في زمن أقل من ١٥ دقيقة كما هو موضح في الجدول (٤٦)، و باعتبار أن أقراص هذه المستحضرات غير ملبسة فاختبار التفتت مقبول لجميع المستحضرات المدروسة [١٨].
- وجد عند مقايسة عينات من المستحضرات المدروسة وفق طريقة المقايسة المعتمدة أن محتوى غليبوريد في الأقراص تراوح بين ٩٧.٤٨% في المستحضر C و ٩٨.٩٤% في المستحضر D من المحتوى المعنون من المادة الفعالة كما يظهر في الجدول (٤٧)، لذلك يعتبر محتوى المادة الفعالة في جميع هذه المستحضرات مقبول حيث أنه يقع ضمن مجال حد القبول وفق دستور الأدوية الأمريكي USP 35 و الذي يتراوح من ٩٠% إلى ١١٠% من المحتوى المعنون [١٧]، و ضمن مجال حد القبول وفق دستور الأدوية البريطاني BP 2013 و الذي يتراوح من ٩٥% إلى ١٠٥% من المحتوى المعنون [١٨].
- طبق اختبار موحودية الوحدات الجرعية بإجراء اختبار موحودية المحتوى Content uniformity، فتم مقايسة محتوى كل من ١٠ أقراص من كل مستحضر مدروس، و عند حساب قيم القبول لكل

مستحضر وجد أن أكبر قيمة للقبول كانت في المستحضر A و تساوي ١٣.٧٥ كما هو موضح في الجدول (٤٨) و بالتالي فإن اختبار موحودية المحتوى يعتبر مقبول لجميع المستحضرات المدروسة حيث أن قيم القبول لـ ١٠ أقراص من كل مستحضر كانت أقل من ١٥ [١٧]؛ كما أن أقل قيمة للمحتوى الإفرادي لجميع أقراص المستحضرات المختبرة كانت ٨٨.٩٨% و أعلى قيمة كانت ٩٨.٥٦%، لذلك يعتبر اختبار موحودية المحتوى uniformity of content لجميع المستحضرات مقبول حيث أن قيم المحتويات الإفرادية تقع ضمن مجال حد القبول و الذي يتراوح من ٨٥% إلى ١١٥% من المحتوى المعنون [١٨].

الجدول (٦٣) ملخص نتائج اختبارات الجودة للمستحضرات المحلية و المستحضر المرجعي من أقراص غليبوريد Glyburide

الاختبار	حد القبول	المستحضر المحلي A	المستحضر المحلي B	المستحضر المحلي C	المستحضر المرجعي D
تجانس الوزن	الانحراف ± ٧.٥%	مقبول	مقبول	مقبول	مقبول
التفتت	الزمن أقل من ١٥ دقيقة	٧:٣٤ دقيقة	٢:٤٦ دقيقة	١:٤٧ دقيقة	١:٣١ دقيقة
		مقبول	-	مقبول	مقبول
وسطي المقايسة	٩٥ - ١٠٥%	٩٨%	٩٨%	٩٧%	٩٩%
		مقبول	مقبول	مقبول	مقبول
موحودية الوحدات الجرعية	قيمة القبول أقل من ١٥%	١٣.٧٥	١١.٠٩	٨.٣٣	٤.١٠
		مقبول	مقبول	مقبول	مقبول
موحودية المحتوى	٨٥ - ١١٥%	٩٠ - ٩٨%	٨٩ - ٩٧%	٩٥ - ٩٩%	٩٢ - ٩٦%
		مقبول	مقبول	مقبول	مقبول

مستحضرات أقراص ريباغلينيد Repaglinide :

يلخص الجدول (٦٤) نتائج اختبارات مراقبة الجودة المطبقة على المستحضرات المحلية و المستحضر المرجعي من أقراص ريباغلينيد حيث نجد أنه:

- بالنسبة لاختبار الوزن كانت أوزان أقراص المستحضرين لا تنحرف عن الوزن المتوسط بأكثر من نسبة الانحراف المسموحة و التي كانت ٥% بالنسبة للمستحضر A باعتبار أن الوزن الوسطي له أكبر من ٢٥٠ ملغ و كانت ٧.٥% بالنسبة للمستحضر B باعتبار أن الوزن الوسطي له يتراوح بين ٨٠ ملغ و ٢٥٠ ملغ كما يظهر في الجدول (٤٩)، و بالتالي اختبار تجانس الوزن مقبول بالنسبة للمستحضرين.
- و بالنسبة لاختبار التفتت تفتت جميع أقراص المستحضر A بشكل كامل في زمن أقل من ٣٠ دقيقة و أقراص المستحضر B بشكل كامل في زمن أقل من ١٥ دقيقة كما هو موضح في الجدول (٥٠)، و باعتبار أن أقراص المستحضر A ملبسة بفلم و أقراص المستحضر B غير ملبسة فاختبار التفتت مقبول للمستحضرين المدروسين [١٨].

- وجد عند مقايسة عينات من المستحضرين المدروسين باستخدام طريقة المقايسة المعتمدة أن محتوى ريباغلينيد في الأقراص كان ١٠٠.١٤% في المستحضر A و ١٠٢.٣١% في المستحضر B من المحتوى المعنون من المادة الفعالة كما يظهر في الجدول (٥١)، لذلك يعتبر محتوى المادة الفعالة في هذين المستحضرين مقبول حيث أنه يقع ضمن مجال حد القبول وفق دستور الأدوية الأمريكي USP 35 و الذي يتراوح من ٩٥% إلى ١٠٥% من المحتوى المعنون [١٧].
- طبق اختبار موحودية الوحدات الجرعية بإجراء اختبار موحودية المحتوى Content uniformity، فتم مقايسة محتوى كل من ١٠ أقراص من كل مستحضر مدروس، و عند حساب قيم القبول لكل مستحضر وجد أن أكبر قيمة للقبول كانت في المستحضر A و تساوي ٩.٣٢ كما هو موضح في الجدول (٥٢) و بالتالي فإن اختبار موحودية المحتوى يعتبر مقبول للمستحضرين المدروسين حيث أن قيم القبول لـ ١٠ أقراص من كل مستحضر كانت أقل من ١٥ [١٧]؛ كما أن أقل قيمة للمحتوى الإفرادي لجميع أقراص المستحضرات المختبرة كانت ٩٠.٧١% و أعلى قيمة كانت ١٠٠.٢٨%، لذلك يعتبر اختبار موحودية المحتوى uniformity of content للمستحضرين مقبول حيث أن قيم المحتويات الإفرادية تقع ضمن مجال حد القبول و الذي يتراوح من ٨٥% إلى ١١٥% من المحتوى المعنون [١٨].

الجدول (٦٤) ملخص نتائج اختبارات الجودة للمستحضرات المحلية و المستحضر المرجعي من أقراص ريباغلينيد Repaglinide

الاختبار	حد القبول	المستحضر المحلي A	حد القبول	المستحضر المرجعي B
تجانس الوزن	الانحراف ± ٥%	مقبول	الانحراف ± ٧.٥%	مقبول
التفتت	الزمن أقل من ٣٠ دقيقة	٢:٤٢ دقيقة مقبول	الزمن أقل من ١٥ دقيقة	٠:٥٦ دقيقة -
وسطي المقايسة	٩٥ - ١٠٥%	١٠٠% مقبول	٩٥ - ١٠٥%	١٠٢% مقبول
موحودية الوحدات الجرعية	قيمة القبول أقل من ١٥%	٩.٣٢ مقبول	قيمة القبول أقل من ١٥	٦.٠٣ مقبول
موحودية المحتوى	٨٥ - ١١٥%	٩١ - ٩٨% مقبول	٨٥ - ١١٥%	٩٥ - ١٠٠% مقبول

٤- مناقشة تطبيق اختبارات الذوبان على المستحضرات المدروسة في عدة أوساط و مقارنة مرتسمات الذوبان للمستحضرات المحلية مع المرجعية:

يعتبر اختبار الذوبان من أهم أدوات توصيف جودة و أداء المستحضرات الدوائية الفموية، فإضافة إلى كونه اختبار لمراقبة جودة المستحضر أثناء تصنيعه من وجبة إلى وجبة، فإنه يستخدم لتقييم تكافؤ المستحضرات الجنيسة مع المستحضرات المرجعية كمتمم لدراسات التكافؤ في الأحياء أو كبديل عنها في بعض الحالات [٣٦، ٣٧].

و لتقييم تكافؤ مستحضرات الأقراص ذات الإطلاق المباشر في الزجاج مع مستحضرات مرجعية، يطبق اختبار الذوبان عليها في الأوساط pH 1.2، pH 4.5 و pH 6.8 إضافة إلى الوسط المستخدم في الاختبارات الروتينية لتحرير الوجبات Batches، و يجب أن تتشابه مرتسمات الذوبان المستحضر المدروس مع المستحضر المرجعي في جميع الأوساط المختبرة حتى يعتبر المستحضر مكافئ له في الزجاج [٣٦].

إضافة إلى ذلك، يمكن استخدام التكافؤ في الزجاج كبديل Biowaiver عن التكافؤ الحيوي في بعض الحالات و يعتمد ذلك على نظام التصنيف الصيدلاني البيولوجي BCS، و بما أن كل من غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد تصنف من الفئة II ، لذلك يمكن استخدام التكافؤ في الزجاج كبديل Biowaiver إذا تحرر أكثر من ٨٥% من المادة الفعالة خلال ٣٠ دقيقة في وسط pH 6.8 باستخدام طريقة المجداف بسرعة ٧٥ دورة/دقيقة مع تشابه مرتسم ذوبان المستحضر المختبر مع المستحضر المرجعي في الأوساط pH 1.2، pH 4.5 و pH 6.8، لذلك طبقت اختبارات الذوبان على مستحضرات أقراص المركبات المدروسة في هذه الأوساط [٤٠].

و تمت مقارنة مرتسمات الذوبان الناتجة في الأوساط المختبرة للمستحضرات المحلية مع المستحضر المرجعي باستخدام عامل التشابه f2، حيث أنه يشترط لتطبيق المقارنة باستخدام هذا العامل أن لا يتجاوز RSD% بين نتائج العينات في النقطة الأولى ٢٠% و في النقاط الأخرى ١٠%، وكان هذا الشرط محقق، و يعتبر أن مرتسم ذوبان المستحضر المحلي مشابه لمرتسم ذوبان المستحضر المرجعي في وسط ما إذا كانت قيمة f2 تتراوح بين ٥٠ – ١٠٠ [٣٢، ٤٢].

<u>مستحضرات أقراص غليميبيريد Glimepiride:</u>

- عند تطبيق اختبار الذوبان في وسط pH 1.2 على مستحضرات أقراص غليميبيريد المحلية والمرجعي، كانت نسب غليميبيريد المتحررة قليلة، حيث كانت أعلى نسبة تحرر بعد ٤٥ دقيقة من المستحضر المرجعي F حوالي ١٠% كما يظهر في الجدول (٥٣)؛ وبما أن نسب الذوبان في هذا الوسط كانت قليلة فإن عامل التشابه عند حسابه لن يعتبر هام و ذو معنى، لذلك لم يتم مقارنة مرتسمات الذوبان في الوسط pH 1.2 للمستحضرات المحلية المدروسة مع المستحضر المرجعي [١١١].
- عند تطبيق اختبار الذوبان في وسط pH 4.5 و وسط pH 6.8 على مستحضرات أقراص غليميبيريد المحلية و المرجعي، وصلت نسبة تحرر غليميبيريد من الأقراص إلى حوالي ٢٠% في

الوسط pH 4.5 و إلى حوالي ٦٠% في الوسط pH 6.8 كما يظهر في الجدول (٥٣)، مع ملاحظة تفاوت كبير في نسب المادة الفعالة المتحررة بين المستحضرات في كل من الوسطين لذلك تمت مقارنة مرتسمات الذوبان في وسط pH 4.5 و وسط pH 6.8 للمستحضرات المحلية المدروسة مع المستحضر المرجعي.

- و باعتبار أن النسبة المتحررة من غليميبيريد في الوسط pH 6.8 لم تصل إلى ٨٥% بعد ٣٠ دقيقة، فإنه لا يمكن استخدام التكافؤ في الزجاج كبديل Biowaiver عن التكافؤ الحيوي، لذلك طبق إضافة إلى اختبارات الذوبان في الأوساط السابقة، اختبار الذوبان بحسب FDA في وسط pH 7.8 [١٠٨] (و الذي أدرج فيما بعد كاختبار test 1 في USP 35).
- عند تطبيق اختبار الذوبان في وسط pH 7.8 [١٠٨] على مستحضرات أقراص غليميبيريد المحلية والمرجعي، كانت نسب غليميبيريد المتحررة من هذه المستحضرات متفاوتة وتراوحت بين حوالي ٥١% من المستحضر C و حوالي ٩٣% من المستحضر المرجعي F بعد ٣٠ دقيقة كما يظهر في الجدول (٥٣) و هذه النسب المتحررة من غليميبيريد تتوافق مع دراسة Noman MA عام ٢٠١١ [٥٧]. وحتى يعتبر اختبار الذوبان مقبول حسب الدستور الأمريكي USP 35 يجب أن يتحرر من المستحضر ٨٥% خلال ١٥ دقيقة في المرحلة الأولى لاختبار الذوبان [١٧]، لذلك فإن اختبار الذوبان مقبول بالنسبة للمستحضر المرجعي F ولكنه غير مقبول بالنسبة للمستحضرات المحلية كمرحلة أولى.
- و عند مقارنة مرتسمات الذوبان بحساب قيم f2 للمستحضرات المحلية مع المستحضر المرجعي في الأوساط المختبرة كما يظهر في الجدول (٥٧)، وجد أن مرتسم الذوبان لكل من المستحضر A و المستحضر B يشابه مرتسم الذوبان للمستحضر المرجعي في الوسط pH 4.5، أما مرتسم الذوبان لكل من المستحضر C، المستحضر D أو المستحضر E فلا يشابه مرتسم الذوبان للمستحضر المرجعي في هذا الوسط. كذلك وجد أن مرتسم الذوبان لأي من المستحضرات المحلية لا يشابه مرتسم الذوبان للمستحضر المرجعي في الوسط pH 6.8 أو في الوسط الدستوري pH 7.8.

و بالتالي لا يعتبر أي من المستحضرات المحلية مكافئة للمستحضر المرجعي في الزجاج حيث أنه لم يحقق أي منها تشابه مرتسمات الذوبان في جميع الأوساط المدروسة.

<u>مستحضرات أقراص غليبيزيد Glipizide:</u>

طبقت اختبارات الذوبان على مستحضرات الأقراص ذات الإطلاق المباشر أي على المستحضرات (A، C و D) المصنعة محلياً و على المستحضر المرجعي (E)، أما المستحضر (B) فلم تطبق عليه الاختبارات لأنه مستحضر أقراص ذات إطلاق متأخر حيث أن المقارنة في هذه الأوساط pH 1.2، pH 4.5 و pH 6.8 تطبق على الأقراص ذات الإطلاق المباشر [٤١].

- عند تطبيق اختبار الذوبان في كل من الأوساط الثلاثة على مستحضرات أقراص غليبيزيد المحلية والمرجعي، وصلت نسبة تحرر غليبيزيد من الأقراص إلى حوالي ١٨% في الوسط pH 1.2، حوالي ٢٩% في الوسط pH 4.5 و إلى حوالي ٩٤% في الوسط pH 6.8 كما يظهر في الجدول (٥٤)، لذلك تمت مقارنة مرتسمات الذوبان في كل من هذه الأوساط للمستحضرات المحلية المدروسة مع المستحضر المرجعي.
- و باعتبار أن النسبة المتحررة من غليبيزيد في الوسط pH 6.8 وصلت إلى ٨٥% بعد ٣٠ دقيقة، فإنه يمكن استخدام التكافؤ في الزجاج كبديل Biowaiver عن التكافؤ الحيوي مع تحقيق شرط تشابه مرتسمات الذوبان في أوساط الذوبان المختبرة.
- لم يطبق اختبار الذوبان الدستوري بحسب USP 35 على مستحضرات أقراص غليبيزيد لأن هذا الاختبار يطبق في وسط Simulated intestinal fluid (without pancreatin) و الذي يشابه وسط pH 6.8 (٣٢) و الذي تمت دراسة الذوبان لهذه المستحضرات فيه.
- و عند مقارنة مرتسمات الذوبان بحساب قيم f2 للمستحضرات المحلية مع المستحضر المرجعي في الأوساط المختبرة كما يظهر في الجدول (٥٨)، وجد أن مرتسم الذوبان لكل من المستحضر A و المستحضر C يشابه مرتسم الذوبان للمستحضر المرجعي في الوسط pH 1.2، الوسط pH 4.5 و الوسط pH 6.8؛ أما بالنسبة للمستحضر D فإن مرتسم الذوبان له يشابه مرتسم الذوبان للمستحضر المرجعي في الوسط pH 1.2 و الوسط pH 4.5 و لكن لا يشابهه في الوسط pH 6.8.
  و بالتالي يعتبر كل من المستحضر A و المستحضر C مكافئ للمستحضر المرجعي في الزجاج، و بما أنه يمكن استخدام التكافؤ في الزجاج كبديل للتكافؤ الحيوي Biowaiver كما ذكر سابقاً، يمكن أن يكون مؤشراً إلى أن كلاً من المستحضرين A و C مكافئ حيوياً للمستحضر المرجعي و ذلك بعد إجراء دراسة على عدد إضافي من الأقراص و تقييم الصيغة و السواغات.
  أما بالنسبة للمستحضر D فلا يعتبر مكافئ للمستحضر المرجعي في الزجاج، حيث أنه لم يحقق تشابه مرتسمات الذوبان في جميع الأوساط المدروسة.

<u>مستحضرات أقراص غليبوريد Glyburide:</u>

- عند تطبيق اختبار الذوبان في وسط pH 1.2 و وسط pH 4.5 على مستحضرات أقراص غليبوريد المحلية و المرجعي، كانت نسب غليبوريد المتحررة قليلة حيث أن أعلى نسبة حوالي ٣.٨% في الوسطين، كما يظهر في الجدول (٥٥)؛ وبما أن نسب الذوبان في هذين الوسطين كانت قليلة فإن عامل التشابه عند حسابه لن يعتبر هام و ذو معنى، لذلك لم يتم مقارنة مرتسمات الذوبان في الوسط pH 1.2 و الوسط pH 4.5 للمستحضرات المحلية المدروسة مع المستحضر المرجعي، و قورنت فقط في الوسط pH 6.8 (١١١).

- عند تطبيق اختبار الذوبان في الوسط pH 6.8 على مستحضرات أقراص غليبوريد المحلية والمرجعي، وصلت نسبة تحرر غليبوريد من الأقراص إلى حوالي ٣٠% كما يظهر في الجدول (٥٥)؛ و هذه النسب تتوافق مع دراسة El-Sabawi et al. عام ٢٠١٣ (٩٦)، لذلك تمت مقارنة مرتسمات الذوبان في وسط pH 6.8 للمستحضرات المحلية المدروسة مع المستحضر المرجعي.
- و باعتبار أن النسبة المتحررة من غليبوريد في الوسط pH 6.8 لم تصل إلى ٨٥% بعد ٣٠ دقيقة، فإنه لا يمكن استخدام التكافؤ في الزجاج كبديل Biowaiver عن التكافؤ الحيوي، لذلك طبق إضافة إلى اختبارات الذوبان في الأوساط السابقة، اختبار الذوبان حسب USP 35 في وسط pH 9.5 (١٧).
- عند تطبيق اختبار الذوبان في وسط pH 9.5 على مستحضرات أقراص غليبوريد المحلية والمرجعي، كانت نسب غليبوريد المتحررة من هذه المستحضرات متفاوتة وتراوحت بين حوالي ٥٤% من المستحضر B و حوالي ٩٣% من المستحضر المرجعي F بعد ٣٠ دقيقة كما يظهر في الجدول (٥٥).

وحتى يعتبر اختبار الذوبان مقبول يجب أن يتحرر من المستحضر ٧٥% خلال ٤٥ دقيقة في المرحلة الأولى لاختبار الذوبان (١٧)، لذلك فإن اختبار الذوبان مقبول بالنسبة للمستحضر B و C و المرجعي D ولكنه غير مقبول بالنسبة للمستحضر A كمرحلة أولى.

- و عند مقارنة مرتسمات الذوبان بحساب قيم f2 للمستحضرات المحلية مع المستحضر المرجعي في الأوساط المختبرة كما يظهر في الجدول (٥٩) وجد أن مرتسم الذوبان لكل من المستحضر A و المستحضر B لا يشابه مرتسم الذوبان للمستحضر المرجعي في الوسط pH 6.8 أو في الوسط الدستوري pH 9.5؛ أما بالنسبة للمستحضر C فإن مرتسم الذوبان له يشابه مرتسم الذوبان للمستحضر المرجعي في الوسط pH 6.8 و لكن لا يشابهه في الوسط الدستوري pH 9.5.

و بالتالي لا يعتبر أي من المستحضرات المحلية مكافئة للمستحضر المرجعي في الزجاج حيث أنه لم يحقق أي منها تشابه مرتسمات الذوبان في جميع الأوساط المدروسة.

<u>مستحضرات أقراص ريباغلينيد Repaglinide:</u>

- عند تطبيق اختبار الذوبان في كل من الأوساط الثلاثة على مستحضرات أقراص ريباغلينيد المحلي والمرجعي، وصلت نسبة تحرر ريباغلينيد من الأقراص إلى حوالي ٩٦% في الوسط pH 1.2، حوالي ٨٠% في الوسط pH 4.5 و إلى حوالي ٨٥% في الوسط pH 6.8 كما يظهر في الجدول (٥٦)، لذلك تمت مقارنة مرتسمات الذوبان في كل من هذه الأوساط للمستحضر المحلي المدروس مع المستحضر المرجعي.

- و باعتبار أن النسبة المتحررة من ريباغلينيد في الوسط pH 6.8 وصلت إلى ٨٥% بعد ٣٠ دقيقة، فإنه يمكن استخدام التكافؤ في الزجاج كبديل Biowaiver عن التكافؤ الحيوي مع تحقيق شرط تشابه مرتسمات الذوبان في أوساط الذوبان المختبرة.
- لم يطبق اختبار الذوبان الدستوري على مستحضرات أقراص ريباغلينيد لأن هذا الاختبار يطبق في وسط pH 5.0 حسب USP 35 [١٧] و تمت دراسة الذوبان لهذه المستحضرات في وسط pH 4.5 و pH 6.8.
- و عند مقارنة مرتسمات الذوبان بحساب قيم f2 للمستحضر المحلي A مع المستحضر المرجعي في الأوساط المختبرة كما يظهر في الجدول (٦٠) وجد أن مرتسم الذوبان للمستحضر A لا يشابه مرتسم الذوبان للمستحضر المرجعي في جميع الأوساط المختبرة.

و بالتالي لا يعتبر المستحضر المحلي مكافئ للمستحضر المرجعي في الزجاج حيث أنه لم يحقق تشابه مرتسمات الذوبان في جميع الأوساط المدروسة.

الاستنتاجات

CONCLUSIONS

١- تم في هذا البحث استخدام طريقة تحليل كمي باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجاز HPLC واحدة لمقايسة المواد الخافضة لسكر الدم منخفضة الجرعة التالية: غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد في شكلها الصيدلاني كأقراص، تتصف بأنها طريقة بسيطة ذات حساسية مقبولة تستخدم عمود و محلات متوافرة، و قادرة على إعطاء النتائج بزمن قصير ما يناسب العمل الروتيني في مخابر رقابة الجودة.

٢- تم التأكد من أن الطريقة المعتمدة قابلة للاستخدام في مقايسة المركبات الأربعة المدروسة في اختبارات الذوبان المطبقة في عدة أوساط على الأقراص للتحقق من التكافؤ في الزجاج.

٣- إضافة لذلك، تم التحقق من مصدوقية هذه الطريقة للاستخدام في مقايسة المركبات المدروسة في أقراصها، و للاستخدام في مقايسة المركبات المدروسة المتحررة من الأقراص في اختبارات الذوبان و ذلك بالتأكد من متثابتات المصدوقية الدستورية: الخطية، الانتقائية و النوعية، المضبوطية، الدقة، المتانة و حد الكشف و الكم؛ و كانت جميع النتائج ضمن حدود القبول مما يدل على أن الطريقة ذات مصدوقية.

٤- عند تطبيق اختبارات جودة الأقراص وجد أن جميع مستحضرات أقراص غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد المتوافرة محلياً تلبي متطلبات دستور الأدوية الأمريكي USP 35 و دستور الأدوية البريطاني BP 2013 لهذه الاختبارات المتضمنة: تجانس الوزن، المقايسة، موحودية الوحدات الجرعية و التفتت حيث كانت نتائج هذه الاختبارات مقبولة مما يدل على أن المستحضرات المدروسة تحوي الجرعات المعنونة من المواد الدوائية بدون انخفاض فيها عن الحدود المقبولة، وعلى توزع متجانس مقبول للمواد الدوائية بين الوحدات الجرعية لكل من المستحضرات المدروسة، و أنها تتطابق نفس معايير جودة المستحضرات المرجعية المقارن بها.

٥- عند مقارنة مرتسمات الذوبان للمستحضرات المحلية من أقراص المركبات المدروسة مع مستحضرات مرجعية في عدة أوساط، وجد أن معظم هذه المستحضرات غير مكافئة للمستحضرات المرجعية في الزجاج حيث أن سلوكها ضمن الأوساط المطبقة يختلف عن سلوك المستحضرات المرجعية عدا المستحضرين A و C لأقراص غليبيزيد فكانت مكافئة للمستحضر المرجعي في الزجاج.

المقترحات و التوصيات

SUGGESTIONS AND RECOMMENDATIONS

١- استخدام الطريقة المعتمدة في هذا البحث لمقايسة كل من غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد في الأقراص و في اختبارات الذوبان الروتينية و اختبارات التكافؤ في الزجاج المطبقة على هذه الأقراص في مخابر رقابة الجودة.

٢- إجراء دراسات تكافؤ في الأحياء على مستحضرات الأقراص المدروسة مع مستحضرات مرجعية و مقارنة نتائج هذه الدراسات مع دراسات التكافؤ في الزجاج المطبقة في هذا البحث.

٣- دراسة تأثير مكونات صيغ أقراص كل من غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد و طرق تصنيعها على سلوك الذوبان لها للوصول إلى الصيغ و طرق التصنيع الأفضل التي تعطي سلوك ذوبان مشابه لسلوك المستحضرات حاملة براءة التصنيع من هذه الأقراص.

٤- متابعة إجراء دراسات تقييم معايير جودة المستحضرات الدوائية منخفضة الجرعة الأخرى مثل الأدوية القلبية و العصبية.

٥- متابعة تنفيذ دراسات تكافؤ في الزجاج لعدد أكبر من المستحضرات المحلية مع مستحضرات حاملة براءة التصنيع.

ملخص البحث

ينتمي غليميبيريد، غليبيزيد، غليبوريد و ريباغلينيد إلى مجموعتين دوائيتين من خافضات غلوكوز الدم الفموية سلفونيل يوريا و مغليتينيدات، و التي تستخدم للمساعدة في ضبط مستويات سكر الدم عند مرضى داء السكري النمط ٢.

تعتبر هذه الأدوية فعالة بجرعات دوائية منخفضة، و الذي يمكن أن يسبب تحديات و مشاكل إضافية أثناء التصنيع مثل احتمال انخفاض تركيز المادة الفعالة في الوحدات الجرعية أو صعوبة تحقيق تجانس في محتوى المادة الفعالة بين الوحدات الجرعية.

هدف البحث إلى دراسة بعض معالم جودة مستحضرات محلية لأقراص كل من غليميبيريد Glimepiride، غليبيزيد Glipizide، غليبوريد Glyburide و ريباغلينيد Repaglinide و كذلك التحقق من تكافؤ هذه المستحضرات المدروسة في الزجاج مع مستحضرات مرجعية.

تم تطوير طريقة تحليل كمي واحدة تعتمد على الكروماتوغرافيا السائلة رفيعة الإنجازHPLC لمقايسة المركبات المدروسة في مستحضراتها، و هي طريقة بسيطة تعطي النتائج بزمن قصير، و تم التأكد من أنها قابلة للاستخدام في مقايسة هذه المركبات في أوساط ذوبان مختلفة.

تم التحقق من مصدوقية هذه الطريقة كطريقة لمقايسة المركبات المدروسة في أقراصها، و كطريقة لتحديد الكميات المتحررة من هذه المواد من أقراصها في اختبارات الذوبان.

طبقت اختبارات تجانس الوزن، المقايسة، تجانس المحتوى و التفتت على المستحضرات المحلية المتوافرة من المركبات المدروسة و على مستحضرات مرجعية و وجد أن جميع المستحضرات المفحوصة تلبي المتطلبات الدستورية و بالتالي تطابق المستحضرات المحلية معايير الجودة العالمية كالمستحضرات المرجعية.

طبقت اختبارات ذوبان في أوساط ذات pH 1.2، pH 4.5 و pH 6.8 على جميع المستحضرات المحلية المتوافرة من المركبات المدروسة مع المستحضرات المرجعية إضافة إلى تطبيق اختبار الذوبان في الوسط الدستوري لكل من غليميبيريد Glimepiride و غليبوريد Glyburide و قورنت مرتسمات الذوبان الناتجة للمستحضرات المحلية مع مرتسمات الذوبان المستحضرات المرجعية باستخدام عامل التشابه f1، فوجد أن مستحضرين محليين لأقراص مادة غليبيزيد Glipizide يكافئان المستحضر المرجعي في الزجاج.

ABSTRACT

Glimepiride, Glipizide and Glyburide are sulfonylurea hypoglycemics; and Repaglinide is meglitinide hypoglycemic, two of oral hypoglycemic classes that indicated as an adjunct to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.

These oral hypoglycemics are low dose drugs, and the decrease in dose creates increasing challenges during manufacturing like low potency and difficulty achieving content uniformity.

The aim of the research was to study quality parameters of local products of Glimepiride, Glipizide, Glyburide and Repaglinide Tablets; and to assesst the In-vitro equivalence of these products versus Reference products.

A simple High Performance Liquid Chromatographic (HPLC) method was developed for the estimation of studied oral hypoglycemic drugs in their tablets. The method has short chromatographic run time.

This method can be used also for the estimation of dissolution profiles in different media.

The method was validated as a method for quantification of studied drugs in their products and as a method for determination of released quantities in dissolution studies.

The tested local and reference products met the pharmacopeial requirements for Uniformity of Weight, Assay, Uniformity of Content and Disintegration, so the local products conform standards of quality like reference products.

Dissolution tests in different media, pH 1.2, pH 4.5 and pH 6.8 were performed for Glimepiride, Glipizide, Glyburide and Repaglinide tablets; in addition to pharamcopieal media for Glimepiride and Glyburide tablets.

The f1 similarity factor was used to compare the dissolution profiles of local commercial products with those of reference products.

The results indicate two of the local commercial products of Glipizide are In-vitro equivalent to the reference product.

Key words: Glimepiride, Glipizide, Glyburide, Repaglinide, RP-HPLC, Validation, In-vitro equivalence.

المراجع
REFERENCES

(1) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37(1):S81-S90
(2) World Health Organization: Diabetes, Fact sheet No.312. Reviewed October 2013. Key facts.
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/
Accessed 9 June 2014.
(3) World Health Organization: Diabetes Programme, Country and regional data on diabetes, Prevalence of diabetes worldwide.
http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/
Prevalence of diabetes in the WHO Eastern Mediterranean Region
http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/index2.html
Accessed 9 June 2014.
(4) Shaw JE, Zimmet PZ, McCarty D and de Courten M. Type 2 diabetes worldwide according to the new classification and criteria. *Diabetes Care*. 2000; 23(2):B5-B10.
(5) Conget I. Diagnosis, Classification and Pathogenesis of Diabetes Mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55(5):528-535.
(6) Mayfield J. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: New Criteria; *Am Fam Physician*. 1998; 58(6):1355-1362.
(7) WHO: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation, 2006.
http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/ .
Accessed 9 June 2014.
(8) Sweetman S. Martindale The complete drug reference. Pharmaceutical Press, 36th edition, 2009:431-464.
(9) British National Formulary. BMJ Group and Pharmaceutical Press, 67th edition, 2014:457-467.
(10) Lemke TL and Williams DA. Foy's Principle of Medicinal Chemistry. Lippincott Williams & Wilkins, 6th edition, 2008:867-870.
(11) Korytkowski MT. Sulfonylurea Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: Focus on Glimepiride. *Pharmacotherapy*. 2004; 24(5):606-620.
(12) Drugs@FDA. Food and Drug Administration Web site. AMARYL, NDA 020496.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020496s027lbl.pdf
Accessed 11 June 2014.
(13) Drugs@FDA. Food and Drug Administration Web site. GLUCOTROL, NDA 017783. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/017783s025lbl.pdf
Accessed 11 June 2014.
(14) Drugs@FDA. Food and Drug Administration Web site. MICRONASE, NDA 017498.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/017498s031lbl.pdf
Accessed 11 June 2014.
(15) Kuhlmann J and Puls W. Oral Antdiabetic. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1st edition, 1996.
(16) DeRUITER J. Overview of the Antidiabetic Agents. *Endocrine Pharmacotherapy Module*. 2003 Spring:1-33.
(17) United States Pharmacopoeia. USP 35–NF 30.
http://usp35.infostar.com.cn/
Accessed 9 June 2014.
(18) British Pharmacopoeia. BP 2013.
http://www.drugfuture.com/standard/
Accessed 9 June 2014.
(19) Wagh VT, Jagtap VA, Shaikh TJ and Nandedkar SY. Formulation and Evaluation of Glimepiride Solid Dispersion Tablets for Their Solubility Enhancement. *J Adv Sci Res*. 2012; 3(4):36-41.
(20) Sandhan S, Sapra K and Mor J. Formulation and Evaluation of sustained release matrix tablets of Glipizide. *Indian J.Pharm.Biol.Res*. 2013; 1(4):89-94.
(21) Mohd A, Swathimutyam A, Padmanabha Rao A, Shastri N and Diwan PV. *JPBMS*. 2011; 8(8).
(22) Drugs@FDA. Food and Drug Administration Web site. PRANDIN, NDA 020741.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020741s040lbl.pdf
Accessed 11 June 2014.
(23) Drugs@FDA. Food and Drug Administration Web site. Prandimet, NDA 022386.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022386s000lbl.pdf
Accessed 11 June 2014.
(24) Purvis T, Mattucci ME, Crisp MT, Johnston KP and Williams RO. Rapidly Dissolving Repaglinide Powders Produced by the Ultra-Rapid Freezing Process. AAPS PharmSciTech. 2007; 8(3): Article 58.
(25) Kavitha R and Sathali AAH. Enhancement of Solubility of Repaglinide by Solid Dispersion Technique. Int. J. Chem. Sci. 2012; 10(1):377-390.
(26) British Pharmacopoeia BP 2012.
(27) أ.د. محمد عامر المارديني. المراقبة الدوائية. جامعة دمشق، ٢٠٠٧ – ٢٠٠٨
(28) Zheng J [Ed.]. Formulation and Analytical Development for Low-Dose Oral Drug Products. John Wiley & Sons, Inc., 2009.
(29) Faulkner P, Pan R and Provot G (2005). U.S. Patent No. 2007/0202,179.
(30) Allagh TS, Ibrahim YKE and Ojile JE. Drug Distribution in Granules: Effect of Diluent and Granule Size on the Distribution of a Hydrophilic Low Dose Drug in Granules. Nig. Journ. Pharm. Sci. 2009; 8(1):32-40.
(31) Mao Ch, Thalladi VR, Kim DK, Ma SH, Edgren D, Karaborni S. Harnessing ordered mixing to enable direct-compression process for low-dose tablet manufacturing at production scale. *Powder Technology*. 2013; 239:290-299.
(32) FDA. Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, 1997.
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070237.pdf
Accessed 12 June 2014.
(33) Ansari M, Kazemipour M and Talebnia J. The Development and Validation of a Dissolution Method for Clomipramine Solid Dosage Forms. *Dissolution Technologies*. 2004 August: 16–24.
(34) FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products, Pharm Ind, 59, 1997, 760 – 766 and Dissolution Technologies, 4, 1997, 5-14.
(35) WHO. Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for drug regulatory authorities, 1998.
(36) European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Bioequivalence, 2010.
http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500070039.
Accessed 12 June 2014.

(37) FDA. Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations, 2003. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070124.pdf. Accessed 12 June 2014.
(38) ICH. Stability Testing Of New Drug Substances and Products. Q1A(R2), 2003. www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2__Guideline.pdf Accessed 12 June 2014.
(39) Vaghela B, Kayastha R, Bhatt N, Pathak N and Rathod D. Development and validation of dissolution procedures. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2011; 1(3): 50-56.
(40) WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability (Annex 7 to TRS 937), 2006.
(41) FDA. Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, 2000. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf Accessed 12 June 2014.
(42) Anand O, Yu LX, Conner DP and Davit BM. Dissolution Testing for Generic Drugs: An FDA Perspective. *The AAPS Journal*. 2011; 13(3):328-335.
(43) Sharma MP, Jain S and Neeraj. Dissolution Specifications, Dissolution Profiling and Dissolution Profiles Comparison Methods. *Int. J. Drug Res. Tech*. 2012; 2(4S):297-305.
(44) WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model list of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms (Annex 8 to TRS 937), 2006.
(45) Khan IU, Aslam F, Ashfaq M and Asghar MN. Determination of Glimepiride in Pharmaceutical Formulations Using HPLC and First-Derivative Spectrophotometric Methods. Journal of Analytical Chemistry. 2009; 64(2):171-175.
(46) Bonfilio R, de Araújob MB and Salgado HRN. Development and Validation of an UV-Derivative Spectrophotometric Method for Determination of Glimepiride in Tablets. *J. Braz. Chem. Soc*. 2011; 22(2):292-299.

(47) Induri M, Raju MB, Prasad YR and Reddy KP. Development and Validation of A Spectrophotometric Method for Quantification and Dissolution Studies of Glimepiride in Tablets. *E.j.chem*. 2012; 9(2):993-998.
(48) Alarfaj NA, Al-Abdulkareem EA and Aly FA. Spectrofluorimetric Determination of Pioglitazone Hydrochloride and Glimepiride in Their Formulations and Biological Fluids. *Asian J. Chem*. 2011; 23(8):3441-3444.
(49) Rezk MR, Riad SM, Mahmoud GY and Abdel Aleem AE. Simultaneous determination of pioglitazone and glimepiride in their pharmaceutical formulations. *Der Pharma Chemica*. 2011; 3(5):176-184.
(50) Kale D and Kakde R. Simultaneous Determination of Pioglitazone, Metformin, and Glimepiride in Pharmaceutical Preparations using HPTLC Method. *Journal of Planar Chromatography*. 2011; 24(4):331–336. Abstract.
(51) Japanese Pharmacopoeia 16th Edition.
(52) Samala S, Tatipamula SR and Veeresham C. Determination of Glimepiride in Rat Serum by RP-HPLC Method. *AJAC*. 2011; 2(2):152-157.
(53) Mishra K, Soni H, Nayak G, Patel SS and Singhai AK. Development and Validation of a RP-HPLC Method for Estimation of Glimepiride in Tablet Dosage Form. *IJPI's Journal of Analytical Chemistry*. 2011; 1(3):1-8.
(54) Vijayalakshmi P, Surender E, Pragna B, Zia Askary Md, Borubhadra L, Balamurugan A.J. and Joshi H. Formulation Development and In Vitro – In Vivo Characterization of Oral Fast Disintegrating Films of a Drug Meant for Chronic Disease. *IJPSR*. 2013; 4(1):287-295.
(55) Nagpal M, Rajera R, Nagpal K, Rakha P, Singh SK and Mishra DN. Dissolution enhancement of glimepiride using modified gum karaya as a carrier. *Int J Pharm Investig*.2012; 2(1):42–47.
(56) Delsams M.T. (2006). *U.S. Patent No.* 2010/0034,885.
(57) Noman MA and Kadi HO. Comparative Analysis Of Eighteen Brands Of Glimepiride Tablets Collected From Certain Arab Country Markets. *Continental J. Pharmaceutical Sciences*. 2011; 5 (2):7-13.
(58) Modi DK and Patel BH. Simultaneous Determination of Metformin Hydrochloride and Glipizide in Tablet Formulation by HPTLC. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. 2012; 35(1):28-39.
(59) Rathod DR, Dole MN and Sawant SD. Spectrophotometric Determination of Glipizide in Bulk and Tablet Dosage Form by Absorption Maxima, First

Order Derivative Spectroscopy and Area under the Curve. *Asian J Pharm Clin Res*. 2012; 5(3):102-104.

(60) Karkhanis VV, Captain AD and Patel PH. Development and Validation of UV Spectrophotometric Method for Estimation of Glipizide in Bulk and Pharmaceutical Dosage Forms. *IJPSR*. 2013; 4(5):1865-1867.

(61) Lahoti SR, Puranik PK, Heda AA and Navale RB. Development and Validation of RP-HPLC Method for Analysis of Glipizide in Guinea Pig Plasma and its Application to Pharmacokinetic Study. *Int.J. PharmTech Res*.2010; 2(3):1649-1654.

(62) Xavier CM, Basavaiah K, Vinay KB and Swamy N. Quality by Design Approach for the Development and Validation of Glipizide, an Antidiabetic Drug, by RP-UPLC with Application to Formulated Forms and Urine. *ISRN Chromatography*. 2013; Vol. 2013, Article ID 738397, 10 pages. doi:10.1155/2013/738397.

(63) Goyal S, Gupta A, Bhatt N and Rani R. Development and Validation of RP-HPLC Method for Estimation of Glipizide in Bulk Drug and Pharmaceutical Formulation. *Int.J.PharmTech Res*. 2013; 5(1):183-188.

(64) Trivedi H K, Kshtri N, Patel V and Roa V. Development and Validation of an UPLC Method for In-Vitro Study of Glipizide Extended Release Tablets. *IJPSR*. 2012; 3(9):3317-3322.

(65) Dhawan S and Singla AK. Performance Liquid Chromatographic Analysis of Glipizide: Application to In Vitro and In Vivo Studies. *J Chromatogr Sci*. 2003; 41(6):295-300.

(66) Jayanthi M, Thirunavukkarasu SV, Nagarajan V, Elangovan S and Raja S. Development and Validation of RP-HPLC Method for Determination of Glibenclamide in Pharmaceutical Dosage Forms. *Int.J. ChemTech Res*.2012; 4(2):593-601.

(67) Rayanm IV, Rao AL and Ramana MV. Validated RP - HPLC Method for the Estimation of Glibenclamide in Formulation and Serum. *Int. J.Res. Pharm.Biomed.Sci*. 2011; 2(2):856-872.

(68) Mohd AB, Swathimutyam P, Rao AP, Shastri N and Diwan PV. Development and Validation of Glibenclamide in Nanoemulsion Formulation by using RP-HPLC. *JPBMS*. 2011; 8(08): 1-5.

(69) Ghassempour A., Ahmadi M., Ebrahimi S. N. and Aboul-Enein H. Y. Simultaneous Determination of Metformin and Glyburide in Tablets by HPTLC. *Chromatographia*. 2006; 64(1/2):101–104.

(70) Devprakash, Tembare R, Gurav S and Singh S. Method Development and Validation of Glibenclamide in Bulk and Pharmaceutical Dosage

Forms by Using UV-VIS Spectrophotometric Method. *American Journal of PharmTech Research*. 2012; 2(1):318-320.

(71) Eapen C, Prasanth V G and Rai A. Development of UV Spectrometric Method of Glibenclamide (Glyburide) in Bulk and Pharmaceutical Formulations. *Int.J. ChemTech Res*. 2012; 4(1):356-360.

(72) Dhole SM, Khedekar PB and Amnerkar ND. Comparison of UV spectrophotometry and high performance liquid chromatography methods for the determination of repaglinide in tablets. *Pharm Methods.* 2012; 3(2):68-72.

(73) Pingale PL and Nandasana PV. Development and Validation of RP-HPLC Method for the Estimation of Repaglinide in Bulk Drug and Pharmaceutical Formulation. *Int. J. Drug Dev. & Res*. 2012; 4(3):247-252.

(74) Sharma M C and Sharma S. Stability Indicating RP-HPLC Method for Determination and Validation of Repaglinide in Pharmaceutical Dosage Form *Int.J. ChemTech Res*. 2011; 3(1): 210-216.

(75) Zhang J, Gao F, Guan X, Sun Y, Gu J and Fawcettc J. P. Determination of repaglinide in human plasma by high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2011; 1(1):40–45.

(76) Pattanaik P, Panda OP, Mohanty C and Naresh P. New RP-HPLC Method for the Estimation of Repaglinide in Bulk and in Pharmaceutical Dosage Forms. *Int J Pharma Sci*. 2013; 3(2):189-193.

(77) Patel DR, Patel L J and Patel MM. Development and Validation of stability indicating method for the determination of Repaglinide in Pharmaceutical dosage form using High Performance Liquid Chromatography. *Int.J. ChemTech Res*. 2011; 3(2):539-546.

(78) Ahir KB, Patelia EM and Shah A. Simultaneous Estimation of Metformin Hydrochloride and Repaglinide in Pharmaceutical Formulation by HPTLC-Densitometry Method. *J Chromat Separation Techniq*. 2013; 4(1):166. doi:10.4172/2157- 7064.1000166.

(79) Jiladia MA and Pandya SS. Estimation of Repaglinide in Bulk and Tablet Dosage Forms by HPTLC Method. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2009; 1(1):141-144.

(80) Kumar DA, Kumar PK, Ranjita D, Murthy PN and Kumar PA. Method Development, Validation and Stability Study of Repaglinide in Bulk and Pharmaceutical Dosage Form by UV Spectrometric Method. *International Journal of Biological & Pharmaceutical Research*. 2011; 2(1): 7-10.

(81) Cijo MX, Sameer KB, Abdulrahman AM and Vinay KB. Spectrophotometric Determination of Repaglinide in Tablets Based on Charge-Transfer Complexation Reaction with Chloranilic Acid and Dichloro-Dicyano Benzoquinone. *CI&CEQ*. 2011; 17(4):469−476.
(82) Farouk M, Abdel-Satar O, Abdel-Aziz O and Shaaban M. Validated spectrophotometric methods for determination of some oral hypoglycemic drugs. *Drug Discov Ther*. 2011; 5(1):41-52.
(83) Kaushal N, Jain S, and Tiwary AK. Development of Spectrofluorimetric and HPLC Methods for In vitro Analysis of Repaglinide. *Indian J Pharm Sci*. 2010; 72(2): 240–244.
(84) El-Shaheny RN. Validated Stability-Indicating Spectrofluorimetric Method with Enhanced Sensitivity for Determination of Repaglinide in Tablets. *J Fluoresc*. 2012; 22(6):1587–1594.
(85) Manvi P, Narendra P, Bhaskar VH. Preparation, Characterization and In Vitro Evaluation of Repaglinide Binary Solid Dispersions with Hydrophilic Polymers. *Int. J. Drug Dev. & Res*., 2011; 3(2):111-121.
(86) Nazir I, Bashir S, Asad M, Hassnain F, Qamar S, Majeed A and Rasul A. Development and Evaluation of Sustained Release Microspheres of Repaglinide for Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Pharmacy and Alternative Medicine*. 2012; 1:38-45.
(87) Sultana N, Arayne MS, Ali SN and Zuberi MH. Simultaneous determination of glipizide and glimepride by Rp-Hplc in dosage formulations and in human serum. *Med Chem Res*. 2012; 21(9):2443-2448.
(88) Lakshmi KS and Rajesh T. Separation and Quantification of Eight Antidiabetic Drugs on A High-Performance Liquid Chromatography: Its Application to Human Plasma Assay. *ISRN Pharm*. 2011; Vol.2011: 521353. doi: 10.5402/2011/521353.
(89) Venkatesh P, Harisudhan T, Choudhury H, Mullangi R and Srinivas NR. Simultaneous estimation of six anti-diabetic drugs—glibenclamide, gliclazide, glipizide, pioglitazone, repaglinide and rosiglitazone: development of a novel HPLC method for use in the analysis of pharmaceutical formulations and its application to human plasma assay. *Biomed. Chromatogr*. 2006; 20(10):1043–1048.
(90) Lakshmi KS and Rajesh T. Development and Validation of RP-HPLC Method for Simultaneous Determination of Glipizide, Rosiglitazone, Pioglitazone, Glibenclamide and Glimepiride in Pharmaceutical Dosage Forms and Human Plasma. *J. Iran. Chem. Soc*. Vol. 2011; 8(1):31-37.

(91) Ayyappan J, Umapathi P and Darlin Quine S. Validated HPLC Method for the Fast and Sensitive Determination of Few Anti-Diabetic Drugs Residues in Support of Cleaning Validation in Formulation Area. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2011; 3(5):371-374.
(92) Rao BU and Nikalje AP. Determination of Glipizide, Glibenlamide and Glimeperide in a Tablet Dosage Form in the Presence of Metformin Hydrochloride by Ion Pair –Reversed Phase Liquid Chromatographic Technique. *J Anal Bioanal Techniques*. 2010; 1(2):105. doi:10.4172/2155-9872.1000105.
(93) Shaodonga J, Leea WJ, Eea JW, Parka JH, Kwona SW and Lee J. Comparison of ultraviolet detection, evaporative light scattering detection and charged aerosol detection methods for liquid-chromatographic determination of anti-diabetic drugs. *J Pharm Biomed Anal.* 2010; 51(4):973-978.
(94) Yao J, Shi YQ, Li ZR and Jin SH. Development of a RP-HPLC method for screening potentially counterfeit anti-diabetic drugs. *J. Chromatogr. B*. 2007; 853(1-2):254–259.
(95) Swati RD, Preeti RD, Raut ID, Mohite SK and Magdum CS. Comparative Study of Glimepiride Tablets of Various Marketed Formulation. *IJPRD*.2012; 4(5):83-95.
(96) El-Sabawi D, Abbasi S, Alja'fari S and Hamdan II. Pharmaceutical evaluation of glibenclamide products available in the Jordanian market. *Afr. J. Pharm. Pharmacol*. 2013; 7(22):1464-1470.
(97) ICH. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. Q2(R1), 2005.
www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf
Accessed 12 June 2014.
(98) Ravichandran V, Shalini S, Sundram KM and Harish Rajak. Validation of Analytical Methods – Strategies & Importance. *Int J Pharmacy and Pharm Sci*. 2010; 2(3):18-22.
(99) Chan CC. Analytical Method Validation: Principles and Practices. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Regulations and Quality*, edited by Gad S.C. John Wiley & Sons, Inc., 2008: 727-742.
(100) CDER. Reviewer Guidance. Validation of Chromatographic Methods, 1994. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM134409.pdf. Accessed 12 June 2014.
(101) Alcala` M, Leo´ NJ, Ropero J, Blanco M and Roman˜ ACH RJ. Analysis of Low Content Drug Tablets by Transmission Near Infrared

Spectroscopy: Selection of Calibration Ranges According to Multivariate Detection and Quantitation Limits of PLS Models. *J Pharm Sci*. 2008; 97(12):5318–5327.
(102) Allagh TS, Ibrahim YKE and Ojile JE. Effect of Initial Particle Size of a Hydrophobic Low Dose Drug on Drug Distribution. Nig. Journ. Pharm. Sci. 2009; 8(1):26 - 31.
(103) Genina N, Räikkönen H, Antikainen O, Heinämäki J and Yliruusi J. Ultrasound-assisted powder-coating technique to improve content uniformity of low-dose solid dosage forms. *PharmSciTech*. 2010; 11(3):1320–1327.
(104) المرجع الدوائي السوري (ط. ٦)
(105) U.S. Pharmacopeial Convention. Glimepiride Tablets, Revision Bulletin, Official December 1, 2010. http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/glimepirideTabletsM35024.pdf. Accessed 12 June 2014.
(106) Shabir GA, Bradshaw TK. Development and Validation of A Liquid Chromatography Method for the Determination of Methyl Salicylate in A Medicated Cream Formulation. *Turk J. Pharm. Sci.* 2011; 8 (2):117-126.
(107) Colliera JW, Shahb RB, Bryantb AR, Habiba MJ, Khanb MA and Faustinob PJ. Development and application of a validated HPLC method for the analysis of dissolution samples of levothyroxine sodium drug products. *J Pharm Biomed Anal*. 2011; 54(3): 433–438.
(108) U.S. Food and Drug Administration: FDA-Recommended Dissolution Methods, Glimepiride Tablets. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/CDER/dissolution/index.cfm. Accessed 12 June 2014.
(109) Shabir GA. alidation of high-performance liquid chromatography methods for pharmaceutical analysis Understanding the differences and similarities between validation requirements of the US Food and Drug Administration, the US Pharmacopeia and the International Conference on Harmonization. *J. Chromatogr. A*. 2003; 987(1-2):57–66.
(110) Panchal H and Suhagia BN. Simultaneous Determination and Validation of Pitavastatin Calcium and Ezetimibe in Binary Mixture by Liquid Chromatography. *Int.J. PharmTech Res*. 2011; 3(4):2155-2161.
(111) Gupta E, Barends DM, Yamashitaa E, Lentz KA, Harmsze AM, Shah VP, Dressman JB, Lipper RA. Review of global regulations concerning biowaivers for immediate release solid oral dosage forms. *Eur J Pharm Sci*. 2006; 29(3-4):315-324.

الملحق

APPENDIX