مجلة جامعة طرطوس للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (٩) العدد (٢) ٢٠٢٥
Tartous University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (9) No. (2) 2025

تحضير مضغوطات طافية مطولة التأثير من كبريتات الحديدي وتقييمها في الزجاج

سامر هوشه*

(تاريخ الإيداع ٦/٢٤/ ٢٠٢٥ – تاريخ النشر ٩/٢٤/ ٢٠٢٥)

□ ملخّص □

تعد المضغوطات الفموية من أكثر الأشكال قبولاً لدى المرضى، وتعتبر المضغوطات الطافية أحد أشكال صياغة المضغوطات التي تضمن إطالة أمد بقاء الدواء في المعدة وبالتالي زيادة التوافر الحيوي للعديد من المركبات الدوائية ومنها مكملات الحديد الفموية. تستعمل مكملات كبريتات الحديدي لعلاج حالات عوز الحديد، إلا أن الآثار الجانبية المرافقة لاستعمال هذه المكملات تحد من مطاوعة المرضى لاستكمال العلاج بالإضافة إلى تأثير زمن التفريغ المعدي المعوي ودرجة الحموضة على التوافر الحيوي لهذه المكملات. تهدف هذه الدراسة إلى صياغة مضغوطات طافية من كبريتات الحديدي مطولة التأثير باستخدام مزيج من Carbopol 934 كسواغ للتحكم بتحرر المادة الدوائية، وHPMC K100M كمادة رابطة، ألجينات الصوديوم لتشكيل الهلام، وبيكربونات الصوديوم لتمديد وقت الطفو. بينت نتائج تقييم معايير المسحوق قبل الضغط جودة انسيابية كافة المساحيق المحضرة نظراً لانخفاض قيم مؤشر الانضغاط عن ١٠% وانخفاض قيمة نسبة هاوزنر عن ١.٢%. كما لم تتجاوز قيمة الهشاشية لجميع المضغوطات المحضرة نسبة ١% مما يؤكد تحمل المضغوطات للصدمات أثناء النقل والتداول. أما قيم القساوة للمضغوطات المحضرة فتراوحت بين 60.28±3.18 N و 73.92±2.26 N وهي جميعها أعلى من 40 N الذي يعبر عن الحد الأدنى الأمثل لقساوة المضغوطات. أكدت نتائج دراسة الانحلال في الزجاج للمضغوطات الطافية المحضرة أن السواغات البوليميرية المستخدمة تنتبج عند ملامستها للماء وتحتفظ بالماء داخل شبكتها البوليميرية مما يرفع اللزوجة ويؤدي إلى تأخر تحرر المادة الدوائية من داخل مصفوفتها وتميزت الصيغة F2 بأطول زمن طفو للمضغوطات المحضرة وأطول أمد لتحرر المادة الدوائية. بالنتيجة فإن المضغوطات الطافية المحضرة تسمح بتحرر بطيء للحديدي مما يؤدي إلى زيادة توافره الحيوي وتقليل تأثيراته الجانبية غير المستحبة.

الكلمات المفتاحية: مضغوطات طافية، كبريتات الحديدي، التوافر الحيوي، زمن الطفو، دراسة الانحلال في الزجاج.

* دكتوراه، مدرس، قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية، كلية الصيدلة، جامعة الوادي الدولية الخاصة، حمص، سوريا.

مجلة جامعة طرطوس للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (٩) العدد (٢) ٢٠٢٥
Tartous University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (9) No. (2) 2025

Preparation of ferrous sulfate floating sustained release tablets and its *in-vitro* evaluation

Samer Housheh*

(Received 24/6/2025.Accepted 24/9/2025)

□**ABSTRACT** □

Oral tablets are one of the most acceptable pharmaceutical forms for patients. Floating tablets are one of the forms of formulation of tablets that ensure a prolongation of the time that drug remains in stomach and thus increase the bioavailability of many pharmaceutical compounds, including oral iron supplements. Ferrous sulfate supplements are used to treat iron deficiency cases, but the side effects associated with the use of these supplements limit patients' compliance with treatment, in addition to the effect of gastrointestinal emptying time and pH on the bioavailability of these supplements. This study aims to formulate extended-release ferrous sulfate floating tablets using a combination of Carbopol 934 as an excipient to control drug release, HPMC K100M as a binder, sodium alginate for gel formation, and sodium bicarbonate to extend the floating time. The evaluation of the powder parameters before compression proved that all the prepared powder blends had a suitable flowability based on results of the compressibility index values falling below 10% and the Hausner ratio value falling below 1.2%. The friability value of all prepared tablets did not exceed 1%, which confirms that the tablets can withstand shocks during transportation and handling. The hardness values of the prepared tablets ranged between 60.28±3.18 N and 73.92±2.26 N, which are all higher than 40 N, the number that is considered the optimal minimum for the hardness of tablets. *In-vitro* dissolution study of the prepared floating tablets confirmed that the polymeric excipients used sprouted when in contact with water and retained water within their polymeric network, which raised the viscosity and led to delayed release of the drug substance from within its matrix. Formula F2 was characterized by the longest floating time of the prepared tablets and the longest duration of release of the drug substance. As a result, the prepared floating tablets allow a slow release of iron, which leads to an increase in its bioavailability and a reduction in its undesirable side effects.

Keywords: Floating tablets, ferrous sulphate, bioavailability, floating time, *in-vitro* dissolution.

*Lecturer, Pharmaceutical chemistry and quality control department, Faculty of Pharmacy, Wadi International Private University, Homs, Syria.

المقدمة

تعتبر المضغوطات الفموية من أكثر الأشكال الصيدلانية شيوعاً في الصناعة الدوائية وأكثرها قبولاً لدى المرضى. يتأثر التوافر الحيوي لهذا الشكل الصيدلاني بشكل كبير بالتفريغ المعدي المعوي الذي يتغير بتغير الحالة الفيزيولوجية للفرد وصياغة الشكل الصيدلاني. بشكل عام يمكن إطالة أمد بقاء الدواء في المعدة من خلال عدة طرق أهمها تحضير المضغوطات الطافية [1]. تتمتع المضغوطات الطافية بكثافة أقل من كثافة سوائل المعدة، وبالتالي تبقى هذه المضغوطات طافية لفترة طويلة من الزمن في المعدة دون التأثير على معدل الإفراغ المعدي المعوي. وبينما تطفو هذه المضغوطات على محتويات المعدة، يتم تحرير الدواء ببطء وبمعدل مضبوط وفقاً لتنوع السواغات المستعملة في الصياغة مما يضمن تقليل التقلبات في تركيز الدواء في البلازما [2]. وبالتالي تعتبر المضغوطات الطافية أحد أشكال الصياغة الصيدلانية المتبعة من أجل زيادة التوافر الحيوي للعديد من الأدوية وبالأخص الأدوية ضعيفة الامتصاص في الجزء العلوي من الجهاز الهضمي، الأدوية غير الثابتة أو ضعيفة الانحلال في التجويف المعوي، والأدوية التي يتم امتصاصها في المعدة أو تلك التي لها تأثير موضعي في المعدة [3].

حُضرت مضغوطات طافية حاوية على الفوروسيميد من أجل إطالة مدة بقاء الدواء في المعدة، وزيادة التوافر الحيوي. بلغت المساحة تحت المنحنى (AUC) باستخدام المضغوطات الطافية حوالي ١.٨ مرة من تلك التي تم الحصول عليها باستخدام مضغوطات الفوروسيميد التقليدية [4]. طُوّرت مضغوطات طافية ثنائية الطبقات للتوصيل الموضعي للميزوبروستول، وهو نظير صنعي للبروستاغلاندين E1، ويُستخدم كعامل وقائي من قرحة المعدة الناتجة عن تناول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية. ومن خلال استهداف بطء توصيل الميزوبروستول إلى المعدة، تم تحقيق المستويات العلاجية المطلوبة وتقليل هدر الدواء [4].

في دراسة أخرى طور الباحثون مضغوطات طافية من اللازيكس حيث أدت هذه الطريقة إلى تحقيق زيادة كبيرة في التوافر الحيوي لأشكال المضغوطات الطافية (٤٢.٩%) مقارنةً بمضغوطات لازيكس المتوفرة تجاريًا (٣٣.٤%) ومضغةطات اللازيكس المغلفة معويًا (٢٩.٥%) [4].

يعد نقص الحديد مشكلة صحية عالمية، حيث يعاني حوالي ٢ مليار شخص حول العالم من فقر الدم ويشكل عوز الحديد حوالي ٥٠% من نسب الإصابة وفقاً لإحصائيات منظمة الصحة العالمية [5]. تعتبر أملاح الحديدي من كبريتات، فومارات، وغلوكونات هي المكملات الموصى بها لعلاج حالات عوز الحديد، إلا أن الآثار الجانبية المرافقة لاستعمال هذه المكملات وبالأخص اضطرابات الجهاز الهضمي والتي تشمل الإمساك، والبراز الأسود، والغثيان، والقيء تحد من مطاوعة المرضى لاستكمال العلاج [6]. كما يعتبر الحديد من بين المركبات الدوائية التي يتأثر توافرها الحيوي بشكل كبير بزمن التفريغ المعدي المعوي وبدرجة الحموضة حيث ينخفض امتصاص الحديد بزيادة سرعة التفريغ المعدي المعوي وبارتفاع درجة الحموضة. لذلك يمكن اعتبار المضغوطات الطافية أحد أشكال الصياغة الصيدلانية المفضلة لتحضير أملاح الحديد من أجل زيادة توافره من جهة وتقليل تأثيراته الجانبية من جهة أخرى [7].

هدف البحث

تهدف هذه الدراسة إلى صياغة مضغوطات طافية من كبريتات الحديدي مطولة التأثير باستخدام مزيج من البوليمرات المختلفة. حيث تم تقييم معايير المساحيق المحضرة قبل الضغط ومطابقتها مع المعايير الدستورية كما تم تقييم الخواص الفيزيائية للمضغوطات الطافية المحضرة ودراسة انحلاليتها في الزجاج.

المواد وطرائق البحث

تحضير المضغوطات الطافية

تم تحضير المضغوطات الطافية مطولة التحرر من الحديد بطريقة التحثير الرطب والتي تعتبر الطريقة الأكثر استخداماً لتحضير المضغوطات في الصناعة الدوائية وذلك باستخدام المكونات المدرجة في الجدول (١). يحتاج الجسم إلى حوالي ١٨ ملغ يومياً من الحديد للوقاية من فقر الدم، وبما أن الحديد يشكل ٢٠% من كتلة ملح كبريتات الحديدي وبالتالي فإن جرعة ٩٠ ملغ من كبريتات الحديدي قادرة على توفير ١٨ ملغ من عنصر الحديد الضروري للجسم [8]. لذا تم بدايةً مزج كبريتات الحديدي مع Carbopol 934 كسواغ للتحكم بتحرر المادة الدوائية حيث يتميز Carbopol 934 بأنه الأفضل من بين باقي أنواع Cabopol فيما يتعلق بإطالة مدة التحرر وزيادة زمن التأثير [9]، وHPMC K100M كمادة رابطة، ألجينات الصوديوم لتشكيل الهلام، وبيكربونات الصوديوم لتمديد وقت الطفو من خلال تفاعلها مع حمض كلور الماء الموجود في المعدة. تم مزج جميع هذه المكونات لمدة ١٠ دقائق، ثم تم تحثير مزيج المسحوق الجاف بواسطة محلول PVP K30 كعامل رابط في الكحول الإيتيلي. بعد إعادة المزج لمدة ٥ دقائق، تم التحثير بواسطة المحثرة الهزازة. تم تجفيف الحثيرات في فرن بدرجة حرارة ٤٠ درجة مئوية لمدة ٤٠ دقيقة حتى الوصول إلى رطوبة نسبية ٥%، ثم تمت إضافة ستيارات المغنيزيوم والتالك إلى الحثيرات كعوامل مزلقة. في النهاية، تم تشكيل المضغوطات بواسطة آلة ضغط الأقراص الدوارة المكونة من ١٠ محطات لنحصل على مضغوطة بقطر ٨ مم.

الجدول ١: مكونات مضغوطات الحديد الطافية مطولة التحرر (مغ).

المكونات	F1	F2	F3	F4	F5
كبريتات الحديدي	٩٠	٩٠	٩٠	٩٠	٩٠
HPMC K100M	٢٥	٣٠	٢٥	٢٠	٣٠
PVP K30	٦٠	٦٠	٦٠	٦٠	٦٠
ألجينات الصوديوم	٢٥	٣٠	٢٥	٣٠	٣٠
كاربوبول ٩٣٤	60	٥٠	60	٥٠	٤٠
بيكربونات الصوديوم	50	٥٠	40	٦٠	٦٠
تالك	٥	٥	٥	٥	٥
ستيارات المغنيزيوم	٥	٥	٥	٥	٥
المجموع	٣٠٠	٣٠٠	٣٠٠	٣٠٠	٣٠٠

تقييم معايير المسحوق قبل عملية الضغط

الكثافة الظاهرية Bulk density

وُضع وزن محدد من مزيج المساحيق المعد لتحضير المضغوطات في أسطوانة مدرجة وتم قياس الحجم، ثم تم حساب الكثافة الظاهرية Db من القانون [10]:

الكثافة الظاهرية=الوزن/الحجم

كثافة الربت Tapped density

وُضع وزن محدد من مزيج المساحيق المعد لتحضير المضغوطات في أسطوانة مدرجة وتم ربت المسحوق ٢٥٠ مرة ومن ثم قياس الحجم، وحُسبت كثافة الربت Dt من القانون [10]:

كثافة الربت=الوزن/الحجم بعد الربت

مؤشر الانضغاط Compressibility index

تم حساب هذه المؤشر بالقانون [10]:

مؤشر الانضغاط = $(Dt-Db/Dt) \times 100$

حيث Dt هي كثافة الربت، وDb هي الكثافة الظاهرية.

نسبة هاوزنر Hausner's ratio

تم حساب نسبة هاوزنر بالقانون [10]:

نسبة هاوزنر = Dt/Db

حيث Dt هي كثافة الربت، وDb هي الكثافة الظاهرية.

تقييم معايير المضغوطات المحضرة

سماكة المضغوطات Tablet thickness

تم اختيار عشرين مضغوطة بشكل عشوائي وتم قياس سمكاتها بالملم، وتم التعبير عن سماكة المضغوطة بالقيمة المتوسطة ±SD [11].

قساوة المضغوطات Tablet hardness

تم تحديد قساوة عشر مضغوطات بواسطة جهاز قساوة Erweka. وتم التعبير عن قساوة المضغوطة بالقيمة المتوسطة ±SD وهو ليس اختبار دستوري وإنما اختبار يتبع للسواغات المستخدمة في كل معمل [11].

هشاشة المضغوطات Tablet friability

تم وضع عشرين مضغوطة موزونة مسبقاً في جهاز الهشاشية Erweka. تم تشغيل الجهاز بسرعة ٢٠ دورة في الدقيقة لمدة ٥ دقائق. بعد انقضاء الزمن تم نفض الغبار عن المضغوطات ووزنها من جديد. تم حساب هشاشة المضغوطات وفق العلاقة التالية [11]:

هشاشة المضغوطات = $(W0-Wf/W0) \times 100$

حيث W0 – الوزن الأولي للمضغوطات، Wf – الوزن النهائي للمضغوطات.

زمن الطفو Floating time

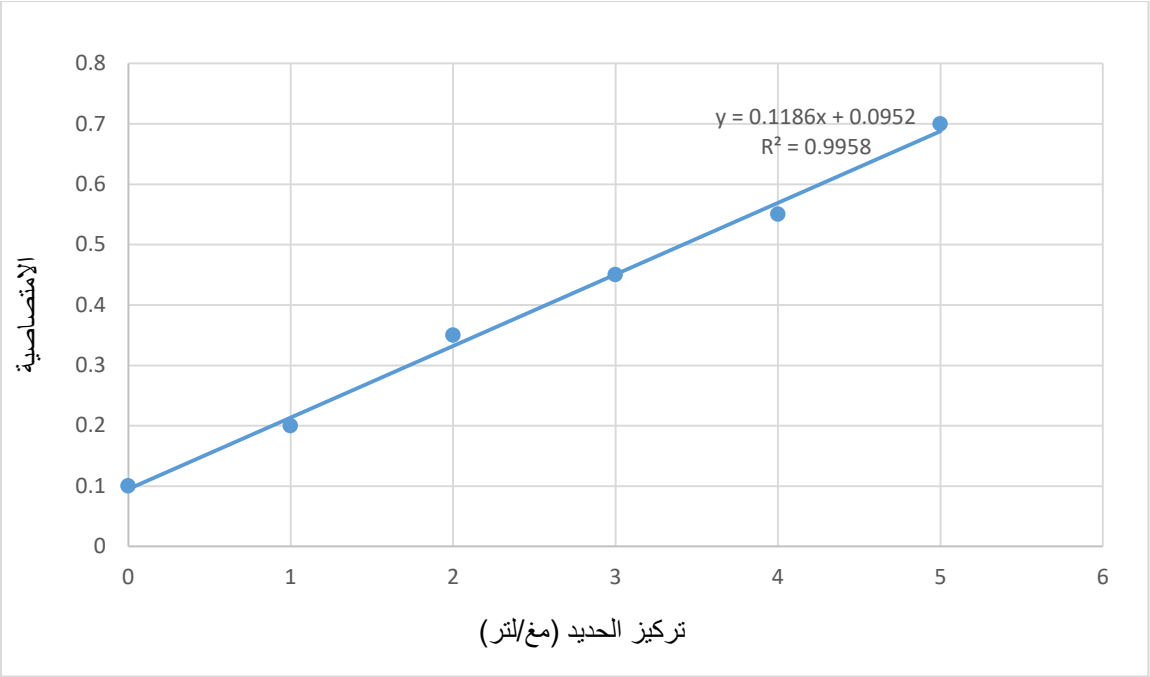
زمن الطفو هي المدة التي تبقى فيها المضغوطة طافية على سطح وسط الانحلال.

تم تحديد زمن طفو المضغوطات المحضرة باستخدام جهاز الانحلال من النوع الثاني USP type II (طريقة المجداف) والحاوي على ٩٠٠ مل من حمض كلور الماء 0.1N عند درجة حرارة ٣٧ ± ٠.٥ درجة مئوية وبسرعة ٥٠ دورة في الدقيقة لمدة ٨ ساعات [12].

دراسة الانحلال في الزجاج In-vitro dissolution study

تم استخدام جهاز الانحلال من النوع الأول USP type I (طريقة السلة) لقياس انحلال الدواء في الزجاج للمضغوطات الطافية مطولة التحرر المحضرة [13]. تمت تعبئة كل سلة بـ ٩٠٠ مل من حمض كلور الماء 0.1N حيث يتم الحفاظ على وسط الانحلال عند درجة حرارة ٣٧ ± ٠.٥ درجة مئوية. تم إجراء الاختبار بأكمله بسرعة ١٠٠ دورة في الدقيقة. تم سحب عينات بحجم ٥ مل على فترات زمنية محددة مسبقًا تسمح بتحرر النسبة الأكبر من المادة الدوائية الفعالة (١، ٢، ٤، ٦، ٨ ساعات) [14].

تم تحليل عينات الاختبار باستعمال كاشف ثيوسيانات البوتاسيوم في وسط من الأسيتون ٧٠% المحمض بحمض فوق الكلور $HClO_4$، حيث تتفاعل أيونات الحديد الثلاثي Fe^{3+} مع الكاشف لتشكل معقد ثيوسيانات الحديد الثلاثي $Fe(SCN)_3$ الملون باللون الأحمر والذي تم قياس شدته اللونية باستخدام مقياس الطيف الضوئي للأشعة المرئية بطول موجة قدره ٤٨٠ نانومتر [15]. تم الاعتماد على السلسلة العيارية الشكل (١) لحساب كمية الحديد المتحرر من المضغوطات الطافية مع الزمن.



الشكل (١): السلسلة العيارية لتركيز الحديد (مغ/لتر).

النتائج والمناقشة

تم تقييم انسيابية المساحيق المحضرة من خلال قياس كل من الكثافة الظاهرية وكثافة الربت ومؤشر الانضغاط ونسبة هاوزنر للصيغ المختلفة المحضرة، حيث تم التعبير عن هذه القيم في الجدول (٢) بالقيمة المتوسطة ±SD. تؤكد انخفاض قيم مؤشر الانضغاط عن ١٠% وانخفاض قيمة نسبة هاوزنر عن ١.٢% على جودة انسيابية كافة المساحيق المحضرة [16].

الجدول ٢: انسيابية المساحيق للصيغ المختلفة (مغ).

الصيغة	الكثافة الظاهرية	كثافة الربت	مؤشر الانضغاط (%)	نسبة هاوزنر
F1	0.65±0.03	0.71±0.04	8.45±0.32	1.092±0.01
F2	0.66±0.02	0.70±0.03	5.71±0.12	1.060±0.01
F3	0.67±0.03	0.74±0.01	9.45±0.25	1.104±0.03
F4	0.67±0.01	0.72±0.02	6.94±0.41	1.074±0.01
F5	0.64±0.02	0.71±0.04	9.85±0.14	1.109±0.02

تم تقييم الخواص الفيزيائية للمضغوطات المحضرة من خلال قياس كل من سماكة المضغوطات وقساوتها وهشاشيتها لكامل الصيغ المختلفة المحضرة، حيث تم التعبير عن هذه القيم في الجدول (٣) بالقيمة المتوسطة ±SD.

الجدول ٣: الخواص الفيزيائية لمضغوطات الحديد الطافية مطولة التحرر المحضرة.

الصيغة	سماكة المضغوطات (mm)	قساوة المضغوطات (N)	هشاشة المضغوطات (%)
F1	3.75±0.12	60.28±3.18	0.92±0.05
F2	3.86±0.09	71.98±2.67	0.74±0.07
F3	3.98±0.08	65.35±3.01	0.87±0.04
F4	4.12±0.14	73.92±2.26	0.67±0.04
F5	4.02±0.15	68.91±2.54	0.81±0.06

إن قيم الهشاشية المرتفعة تعني أن الدواء أكثر عرضة للتآكل الميكانيكي الذي قد يتسبب في فقدان المكون الدوائي الفعال وتخفيض فعالية الدواء المحضر، كما تعتبر هشاشة المضغوطات الجيدة مطلبًا ضروريًا لقبول المستهلك للمنتج الدوائي. بينت النتائج التي تم عرضها في الجدول ٣ أن جميع المضغوطات المحضرة تلبي مواصفات دستور الأدوية الأميركي USP ٢٣ فيما يتعلق بالهشاشية حيث أن قيمة الهشاشية لجميع المضغوطات المحضرة لم تتجاوز نسبة ١%. وبالتالي فإن جميع المضغوطات المحضرة يمكنها تحمل الصدمات أثناء النقل والتداول [17].

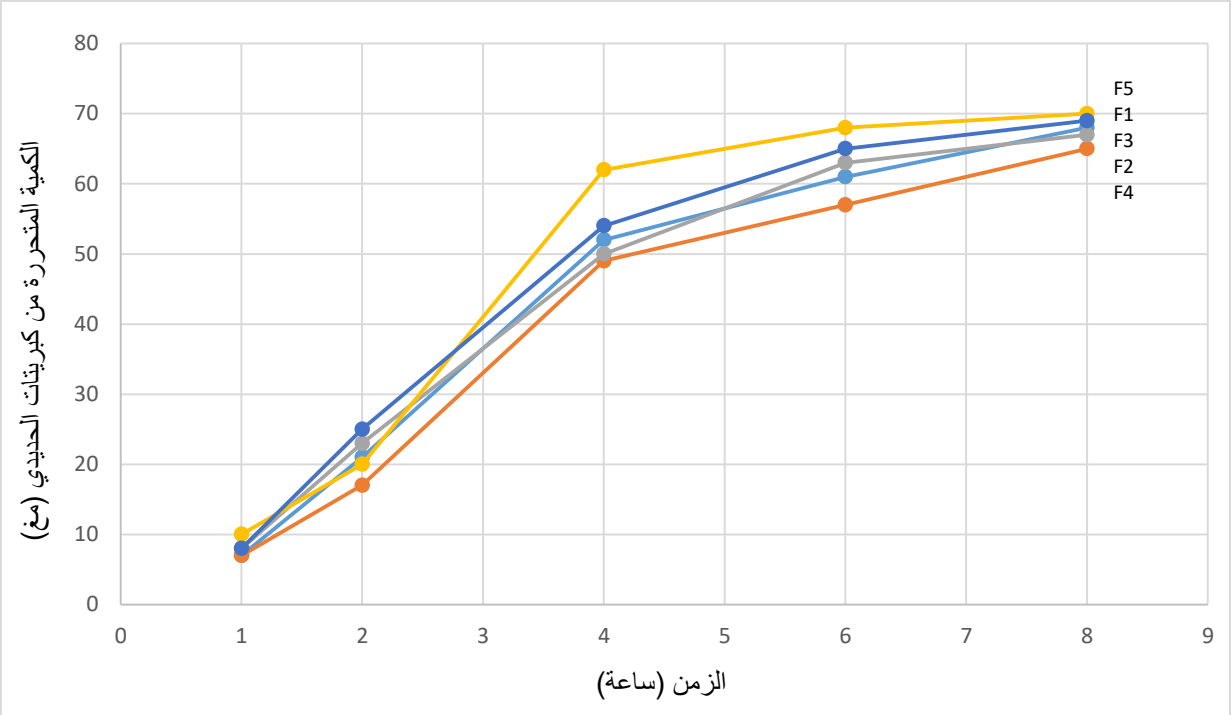
إضافة إلى تأثر قساوة المضغوطات إلى حد كبير بهشاشيتها، فكلما زادت الهشاشية، انخفضت قساوة المضغوطات. وترتبط كلتا الخاصيتين بشكل مباشر بانسيابية المسحوق فكلما كانت انسيابية المسحوق جيدة كلما قللت من احتكاك المسحوق وبالتالي قللت من هشاشية المضغوطات المحضرة وزادت من قساوتها [18].

تراوحت قيم القساوة للمضغوطات المحضرة بين 60.28±3.18 N و 73.92±2.26 N وهي جميعها أعلى من 40 N الذي يعتبر الحد الأدنى الأمثل لقساوة المضغوطات [17].

الجدول (٤): زمن طفو المضغوطات المحضرة.

الصيغة	زمن الطفو (ساعة)
F1	6.3±0.9
F2	7.4±0.5
F3	6.7±0.7
F4	7.8±0.6
F5	5.3±0.3

تظهر نتائج دراسة الانحلال في الزجاج للمضغوطات الطافية المحضرة والموضحة في الشكل (٢) أن زيادة تركيز بوليمير HPMC وألجينات الصوديوم كما هو الحال في الصيغتين F2 و F4 من شأنه أن يؤدي إلى انخفاض في معدل التحرر. يعود ذلك إلى أن هذه البنى البوليميرية عند ملامستها للماء تنتبج وتحتفظ بالماء داخل شبكتها البوليميرية مما يرفع اللزوجة ويؤدي إلى تأخر تحرر المادة الدوائية من داخل مصفوفتها [19]. إضافة إلى ذلك فإن الكاربوبول ٩٣٤ يتميز بكثافته المرتفعة وعدم قابليته للذوبان في سوائل المعدة مما يساهم أيضاً في إطالة زمن طفو المضغوطات المحضرة كما هو موضح في الجدول رقم (٣) وإطالة أمد تحرر المادة الدوائية. أما بيكربونات الصوديوم فهي تعمل كعامل فوار يعمل على توليد غاز ثاني أكسيد الكربون عند التماس مع الوسط المعدي الحمضي، حيث يعمل غاز ثاني أكسيد الكربون المنطلق ضمن مصفوفة البوليميرات القابلة للذوبان في الماء والتي تشمل كل من HPMC وألجينات الصوديوم إلى زيادة زمن طفو المضغوطات المحضرة في الوسط المعدي الحمضي كما هو واضح من خلال ارتفاع زمن طفو المضغوطات في الصيغتين F2 و F4 [20].



الشكل (٢): مخطط الانحلال في الزجاج لمضغوطات الحديد الطافية مطولة التحرر المحضرة.

الاستنتاجات والتوصيات

- تتمتع المضغوطات الطافية المحضرة بقيم هشاشية وقساوة مناسبتين تضمن تحمل المضغوطات للصدمات أثناء النقل والتداول.
- إن مزيج HPMC وألجينات الصوديوم والكاربوبول ٩٣٤ أدى إلى تشكل شبكة بوليميرية تنتبج وتحتفظ بالماء لدى تماسها مع سوائل المعدة مما يطيل من زمن الطفو وبالتالي فترة بقاء المضغوطات في المعدة.
- تسمح المضغوطات الطافية المحضرة بتحرر بطيء للحديدي مما يسمح بزيادة توافره الحيوي وتقليل تأثيراته الجانبية غير المستحبة.
- يُنصح بصياغة المضغوطات الطافية من أجل زيادة التوافر الحيوي للأدوية ضعيفة الامتصاص في الجزء العلوي من الجهاز الهضمي، الأدوية غير الثابتة أو ضعيفة الانحلال في التجويف المعوي، والأدوية التي يتم امتصاصها في المعدة أو تلك التي لها تأثير موضعي في المعدة.
- يُنصح بالاستفادة من نتائج البحث لتحضير مواد فعالة أخرى على شكل مضغوطات طافية مثل تحضير مضادات الحموضة المعدية على شكل مضغوطات طافية من أجل إطالة فترة بقائها في المعدة وبالتالي إطالة أمد تأثيرها الدوائي الموضعي.

المراجع

1. Garg R, Gupta GD. *Progress in controlled gastrointestinal delivery systems.* Tropic J Pharm Res. 2008;7:1055-66.
2. Shah SH, Patel JK, Patel NV. *Stomach specific floating drug delivery system: A review*. Int J Pharm Tech Res. 2009;1:623-33.

3. Singh N, Kim KH. *Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention*. J Control Rel. 2000;63:235-259.

4. McLean E, Cogswell M, Egli I, *Wojdyla D, de Benoist B ؛Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system*, 1993–2005. Public Health Nutr 2009;12(4):444-454.

5. Hyder SM, Persson LA, Chowdhury AM, Ekstrom EC. *Do side-effects reduce compliance to iron supplementation?* A study of daily- and weekly-dose regimens in pregnancy. J Health Popul Nutr 2002;20(2):175-179.

6. Najafi RB, Saghaei L, Babaeimehr T. *Preparation and pharmaceutical evaluation of ferrous sulfate and ascorbic acid floating matrix tablet for prevention of anemia.* J R P S. 2012;1(2):65-72.

7. DeLoughery TG, Jackson CS, Ko CW, Rockey DC. *AGA Clinical Practice Update on Management of Iron Deficiency Anemia: Expert Review*. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2024;22(8):1575-1583.

8. Valamla B, Thakor P, Phuse R, Dalvi M, Kharat P, Kumar A, Panwar D, Bala Singh S, *Giorgia P, Kumar Mehra N. Engineering drug delivery systems to overcome the vaginal mucosal barrier: Current understanding and research agenda of mucoadhesive formulations of vaginal delivery*. Journal of Drug Delivery Science and Technology 2022; 70:١٠٣١٦٢.

9. Zubedi SS, Mohammed S. *Floating tablets and its polymers. Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2018;8(5-s):16-24.

10. USP29-NF24 General Chapter <616>.

11. *Q4B Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions Annex 9(R1) General Chapter Guidance for Industry*, 2017.

12. Srivastava AK, Wadhwa S, Ridhurkar D, Mishra B. *Oral sustained delivery of atenolol from floating matrix tablets-Formulation and in vitro evaluation*. Drug Dev. Ind. Pharm.2005;31:367-374.

13. Ishak, RAH. Buoyancy-*Generating Agents for Stomach-Specific Drug Delivery: An Overview with Special Emphasis on Floating Behavior*. J. Pharm. Pharm. Sci. 2015;18: 77-100.

14. USP–NF 2024, Issue 1.

15. Martins FG, de Andrade JF, Pimenta AC, Lourenço LM, Castro JRM, Balbo VR. *Spectrophotometric study of iron oxidation in the iron(II)/thiocyanate/acetone system and some analytical applications*. Eclética Química 2005;30(3):63-71.

16. Ferreira AP, Rawlinson-Malone CF, Gamble J, Nicholson S, Tobyn M. *Chapter 10 - Applications of Multivariate Analysis to Monitor and Predict Pharmaceutical Materials Properties*. Editor(s): Ferreira AP, Menezes JC, Tobyn M. Multivariate Analysis in the Pharmaceutical Industry, Academic Press, 2018, Pages 235-267.

17. Abebe S, Ketema G, Kassahun H. *In vitro Comparative Quality Assessment of Different Brands of Furosemide Tablets Marketed in Northwest Ethiopia*. Drug Des Devel Ther. 2020;14:5119-5128.

18. Suzihaque MUH, Irfan MH, Ibrahim UK. *A study on friability, hardness and fiber content analysis of fiber enriched milk tabl*et. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering, Volume 206, 29th Symposium of Malaysian Chemical Engineers (SOMChE) 2016 1–3 December 2016, Miri, Sarawak, Malaysia.

19. Lin S, Daggy BP, Mirchandani HL, Chien YW. *Effect of HPMC and Carbopol on the release and floating properties of Gastric Floating drug delivery System using factorial design*. Int. J. Pharm. 2003;253:13-22.

20. Jindal S, Jindal K, Gupta GD, *Garg R, Awashti R. Gastroretentive floating tablets: An investigation of excipients effect on tablet properties*. Marmara Pharm. J 2016;20(2):100-110.