

# تقييم ثبات مستحضرات مسوّقة محلياً من مسحوق سيفيكسيم المعدّ للتعليق خلال فترة الاستخدام عند درجتَي حرارة تخزين مختلفتين

طالبة الماجستير: حنان برهان السيد

قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - جامعة البعث

إشراف: أ.م.د. يوسف الأحمد

## ملخص البحث:

تُعرّف الثباتية الدوائية على أنها بقاء صيغة معينة موضوعة ضمن نظام حاوية/غالقة معين container/closer system موافقة لمواصفاتها المحددة الفيزيائية والكيميائية والمكروبيولوجية والسمية وذلك خلال عمر الرف والاستخدام الخاصين بها، أما ثبات الدواء خلال فترة استخدامه فيتم تقييمه من خلال محاكاة استخدام المنتج الدوائي من قبل المريض تحت ظروف الحياة الواقعية لمعرفة مدى ثباته الفيزيائي والكيميائي والمكروبيولوجي مما يساعد في تحديد فترة الاستخدام المناسبة التي يبقى ضمنها هذا المنتج ثابتاً بعد فتح العبوة. وبناءً عليه، تم في هذه الدراسة تقييم مدى ثبات وتأثر معالم الجودة لعينات من طبختين لثلاث شركات مسوّقة محلياً من مستحضر مسحوق السيفيكسيم المعدّ للتعليق أثناء استخدامها وذلك خلال 14 يوم من فتحها وتعليقها، تم خلالها تقسيم هذه العينات إلى قسمين خضع كل قسم منهما إلى درجة حرارة تخزين مختلفة عن القسم الآخر (درجة حرارة الغرفة، درجة حرارة البراد). شملت فحوص الجودة المطبقة الفحص الحسي والمظهر العام، تحديد درجة الحموضة، الفحوص

تقييم ثبات مستحضرات مسوِّقة محلياً من مسحوق سيفيكسيم المعدّ للتعليق خلال فترة الاستخدام عند درجتي حرارة تخزين مختلفتين

المكروبيولوجية ومقايسة المحتوى من سيفيكسيم في العينات المدروسة، حيث تم تطبيق هذه الفحوص عند ثلاث نقاط زمنية (عند اليوم 0 واليوم 7 واليوم 14 من الفتح والتعليق)، ومن ثم جمع النتائج والبيانات وتحليلها إحصائياً بالطرق الإحصائية المناسبة وأخيراً مناقشة النتائج وتفسيرها. أظهرت نتائج الفحص الحسي والمظهر العام عدم تأثر كل من اللون والرائحة للعينات المدروسة باختلاف شروط التخزين خلال فترة الدراسة بينما شهد الطعم ومظهر المعلق لبعض العينات تغييراً واضحاً مع استمرار التخزين. تبين بالتحليل الإحصائي حدوث انخفاض معنوي ( $P\text{-value}<0.05$ ) لدرجة حموضة أغلب العينات المدروسة لكنها بقيت ضمن الحدود الدستورية، في حين كانت جميع العينات موافقة للمواصفات المكروبيولوجية المحددة خلال فترة الدراسة. بقي المحتوى من المادة الفعالة في عينات طبختي شركتين من الشركات المدروسة ضمن حدود القبول في حين أن محتوى الشركة الأخيرة بطبختيها كان دون الحد الأدنى المقبول منذ بداية الدراسة واستمر محتوى أغلب العينات بالانخفاض مع استمرار التخزين علماً أن هذا الانخفاض لم يكن معنوياً ( $P\text{-value}>0.05$ )، وبالتالي بيّنت هذه الدراسة وجود بعض الفروق بين درجتي حرارة التخزين من حيث تأثيرها على بعض معالم جودة معلق سيفيكسيم.

**الكلمات المفتاحية:** ثباتية الأدوية، فحوص تقييم الجودة، سيفيكسيم، مسحوق معدّ للتعليق، فترة الاستخدام، شروط التخزين.

## **In-use stability evaluation of locally marketed products of cefixime powder for oral suspension under two different storage temperatures**

### **Abstract:**

Drug stability could be described as the ability of a drug formulation contained within a specific container/closure system to retain its physical, chemical, microbiological and toxicological properties during its specified shelf life and in-use periods. In-use stability of a drug may be assessed through simulation of real-life usage conditions to determine its physical, chemical and microbiological stability. This in turn may help to decide the period during which this drug can maintain its stability after opening its container. In this study, samples of two batches of three locally marketed products of cefixime powder for oral suspension were evaluated for their stability and quality maintenance within their usage period which consisted of 14 days after reconstitution. These samples were divided into two groups and each group was exposed to a different storage temperature (room temperature or refrigeration) from the other group.

Samples' organoleptic properties, pH, microbiological properties and Cefixime content were evaluated periodically at three different

تقييم ثبات مستحضرات مسوِّقة محلياً من مسحوق سيفيكسيم المعدّ للتعليق خلال فترة الاستخدام عند درجتي حرارة تخزين مختلفتين

points of time (day 0, day 7 and day 14 after reconstitution) and results were collected to be statistically analyzed, discussed and interpreted. Through assessment of organoleptic properties, the color and smell of all reconstituted samples appeared to be unaffected by storage conditions throughout the storage period while the taste and appearance of some samples changed noticeably during storage. Cefixime content in samples of two of the three studied products (both batches) remained within specifications throughout the study period while the content of both batches of the remaining product was below the minimum allowed content since the beginning of the study. The content of most of the studied samples continued to drop as the study continued although this drop was deemed to be statistically insignificant ( $P$ -value $<0.05$ ). In conclusion, some differences between the two applied storage temperatures regarding their effect on some of the quality aspects of the studied samples were observed in this study.

**Keywords:** drug stability, quality evaluation tests, Cefixime, powder for oral suspension, usage period, storage conditions.

## 1. مقدمة نظرية Introduction:

تُعرّف الثباتية الدوائية على أنها بقاء صيغة معينة موضوعة ضمن نظام حاوية/غالقة معين container/closure system موافقة لمواصفاتها المحددة الفيزيائية والكيميائية والمكروبيولوجية والسمية وذلك خلال عمر الرف والاستخدام الخاصين بها، حيث يجب تقييم الثبات الدوائي بشكل دوري بهدف ضمان جودة الدواء وأمانه وفعالته [1]. أما ثبات الدواء خلال فترة استخدامه فيتم تقييمه من خلال محاكاة استخدام المنتج الدوائي من قبل المريض تحت ظروف الحياة الواقعية لمعرفة مدى ثباته الفيزيائي والكيميائي والمكروبيولوجي مما يساعد في تحديد فترة الاستخدام المناسبة التي يبقى ضمنها هذا المنتج ثابتاً بعد فتح العبوة [2]. السيفيكسيم هو صاد حيوي نصف صناعي، فعال فمويًا، ينتمي إلى الجيل الثالث من السيفالوسبورينات ويتمتع بطيف تأثير جرثومي واسع وهو مستخدم بشكل كبير في الممارسة السريرية لعلاج السيلان، التهاب الأذن الوسطى، التهاب البلعوم، التهاب القصبات وإنتانات السيل البولي [3]، وقد تم تصنيفه وفقاً لتصنيف منظمة الصحة العالمية للصادات الحيوية 2023

(WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) classification of antibiotics)

ضمن قائمة الأدوية الأساسية للأطفال دون عمر 12 سنة حيث ينتمي إلى مجموعة الصادات الحيوية المراقبة (Watch group) وهي الصادات الحيوية التي تعتبر ذات أهمية بالغة للطبّ البشري والتي تمتلك احتمالية كبيرة لحدوث مقاومة عليها من قبل الأحياء الممرضة [4]. إن فعالية السيفيكسيم المضادة للجراثيم تعزى إلى حلقة البيبتالاكتام المرتبطة مع حلقة سداسية في صيغته حيث أن احتواء السيفيكسيم في صيغته على حلقة البيبتالاكتام بالإضافة إلى مجموعة الأמיד يجعله عرضة للحلمة

تقييم ثبات مستحضرات مسوّقة محلياً من مسحوق سيفيكسيم المعدّ للتعليق خلال فترة الاستخدام عند درجتي حرارة تخزين مختلفتين

الحمضية أو القلوية مما ينجم عنه فقدان لفعالية هذا الصاد الحيوي [5,6]. إن قلة الثبات هذه قد تفسّر صياغة السيفيكسيم كمسحوق معدّ للتعليق عند إبتائه للأطفال. يتم تخزين مسحوق السيفيكسيم المعدّ للتعليق ما قبل تعليقه في درجة حرارة الغرفة (20-25° مئوية)، أما ما بعد التعليق فيتم تخزينه في درجة حرارة الغرفة أو تحت التبريد، ويُخضّ بشكل جيد قبل الاستخدام علماً أنه يجدر التخلص من الكمية المتبقية دون استخدام بعد مضي 14 يوم من فتح العبوة والتعليق، وينبغي حفظه ضمن أوعية محكمة الإغلاق [7]. قد يصبح المستحضر المتعدّد الجرعة خلال فترة استخدامه عرضة لزيادة الحمل المكروبي والتي قد تؤدي في حالة مستحضر السيفيكسيم إلى انخفاض محتواه ضمن العبوة وبالتالي انخفاض في الفعالية المرجوة من المستحضر المتناول [2]. علاوة على ذلك فإن قلة الثبات الكيميائي للسيفيكسيم المذكورة سابقاً قد تجعله عرضة لفقدان الفعالية ضمن مستحضراته عند تعرضه لعوامل مثل الماء، والحرارة، والأوكسجين أثناء استخدام هذه المستحضرات. وبناء عليه كان لا بد من التأكد من مدى مصداقية عمر الاستخدام المحدد لمستحضر مسحوق السيفيكسيم المعدّ للتعليق بأخذ عينات لطبختين من ثلاث شركات مسوّقة محلياً ودراسة مدى ثباتها ومدى تأثر معالم الجودة لها بعد الفتح والتعليق بالإضافة إلى دراسة تأثير اختلاف درجة حرارة التخزين على فعالية وثبات المنتجات المدروسة.

## 2. هدف البحث The aim of the study:

يهدف هذا البحث إلى تقييم ثبات مستحضرات سيفيكسيم المعدّة للتعليق والمسوّقة محلياً خلال عمر الاستخدام عبر إخضاعها لفحوص الجودة الفيزيوكيميائية والمكروبيولوجية خلال 14 يوم من فتحها وتعليقها وعند ثلاث نقاط زمنية (عند اليوم 0 واليوم 7 واليوم

14 من الفتح والتعليق) وذلك أثناء حفظها عند درجتى حرارة مختلفتين هما درجة حرارة البراد (2-8 ° مئوية) ودرجة حرارة الغرفة (20-25 ° مئوية) مع المحاكاة الواقعية لاستخدام الدواء من قبل المرضى.

### 3. مواد وطرائق البحث **Materials and methods**:

#### 3.1. المواد المستخدمة **Materials**:

تمت الدراسة على عينات من مسحوق السيفيكسيم المعدّ للتعليق بتركيز 5 ملغ/100 مل حيث اختيرت العينات لثلاث شركات محلية بطبختين لكل شركة تم اقتناؤها من الصيدليات أو المستودعات الدوائية وذلك حسب المتوفر في السوق، ويبين الجدول (1) ترميز الشركات والطبخت المدروسة مع ذكر تاريخ الإنتاج وانتهاء الصلاحية لكل طبخة، حيث تم تعليق العينات المدروسة باستخدام الماء المقطر وفقاً للتعليمات المدونة على عبوة كل منتج.

تم كذلك الحصول على مسحوق السيفيكسيم العياري والكواشف والمواد الأخرى المستخدمة في الدراسة والمشار إليها في الجدول (2) مع التنويه إلى مصادر هذه المواد علماً أن جميعها كانت ذات نقاوة مخبرية.

تقييم ثبات مستحضرات مسوِّقة محلياً من مسحوق سيفيسكيم المعدّ للتعليق خلال فترة الاستخدام عند درجتي حرارة تخزين مختلفتين

**الجدول 1.** رموز الشركات والطبخت لمستحضر مسحوق السيفيسكيم المعدّ للتعليق المستخدمة في الدراسة.

التعداد	رمز الشركة	رمز الطبخة	التركيز	تاريخ الإنتاج	تاريخ انتهاء الصلاحية
1	A	A1	5 ملغ/100 سيفيسكيم	2022/9	2025/9
		A2	5 ملغ/100 سيفيسكيم	2022/9	2025/9
2	B	B1	5 ملغ/100 سيفيسكيم	2021/9	2024/8
		B2	5 ملغ/100 سيفيسكيم	2021/9	2024/8
3	C	C1	5 ملغ/100 سيفيسكيم	2022/8	2025/7
		C2	5 ملغ/100 سيفيسكيم	2022/8	2025/7

الجدول 2. المواد المستخدمة في الدراسة مع مصادرها.

المصدر	المواد المستخدمة في الدراسة
Aurobindo Pharma Limited/India	مسحوق عياري من سيفيكسيم تري هيدرات ذو نقاوة 99.1% يحتوي على ما لا يقل عن 86.65% من سيفيكسيم
Loba Chemie Pvt.Ltd/India	تري إيتيل أمين ذو تركيز 99.5%
Merck/Germany	حمض الفوسفور المركز ذو تركيز 85%
Honeywell Riedel–de Haën/Germany	ميتانول ذو نقاوة مخبرية مناسبة لـ HPLC
HiMedia /India	سابورود ديسكتروز آغار Sabouraud (SDA) Dextrose Agar
HiMedia /India	تريببتون صويا آغار Tryptone Soya Agar (TSA)
HiMedia /India	مرق تريببتون صويا Tryptone Soya Broth (TSB)
HiMedia /India	ماكونكي آغار (MA) MacConkey Agar
HiMedia /India	مرق ماكونكي (MB) MacConkey Broth

### 3.2. الطرائق المستخدمة Methods:

#### 3.2.1. الفحص الحسي والمظهر العام:

تم توصيف اللون والرائحة والطعم لكل العينات المدروسة بعد تعليقها وذلك بشكل دوري عند النقاط الزمنية الثلاثة للدراسة بالإضافة لتقييم المعلق الناتج من حيث القوام وقابلية التعليق في بداية الدراسة بعد الفتح والتعليق ومراقبة حصول أي تغيرات في مظهر المعلق خلال فترة الدراسة.

#### 3.2.2. تحديد درجة الحموضة:

تم استخدام جهاز قياس درجة الحموضة pH meter لقياس درجة حموضة العينات المدروسة وذلك بعد إخضاعه للمعايرة (Calibration) وغسل المسرى بالماء المقطر وتجفيفه جيداً. تم القياس بغمس مسرى الجهاز في المستحضر مباشرةً بعد تعليقه ومجانسة المعلق بالرج الجيد. يتم أخذ القيمة بعد ثباتها على الجهاز حيث أخذت ثلاث قياسات متتالية وتم اعتماد المتوسط الحسابي لهذه القياسات كدرجة الحموضة للعينات المدروسة. يقع مجال القبول لدرجة حموضة مستحضر مسحوق سيفيكسيم المعدّ للتعليق حسب دستور الأدوية الأمريكي ضمن المجال (2.5-4.5) [8].

#### 3.2.3. الفحوص الميكروبيولوجية:

تم تقييم نقاوة الميكروبيولوجية للمستحضرات المدروسة بإجراء اختبارين هما:

- اختبار التعداد الميكروبي MICROBIAL ENUMERATION TEST
- اختبار التحري عن أحياء دقيقة معينة TEST FOR SPECIFIED MICROORGANISMS

حيث يُحدّد دستور الأدوية الأمريكي معايير الجودة الميكروبيولوجية للمستحضرات المائية المعدة للاستخدام بالطريق الفموي كما هو موضح في الجدول (3) [9].

**الجدول 3.** معايير الجودة الميكروبيولوجية للمستحضرات المائية المعدة للاستخدام بالطريق الفموي وفقاً لدستور الأدوية الأمريكي.

طريق الإعطاء	التعداد الكلي للمكروبات الهوائية (TAMC) (وحدة مكونة لمستعمرة (CFU)/مل)	التعداد الكلي لمجموع الخمائر/العفنات (TYMC) (وحدة مكونة لمستعمرة (CFU)/مل)	أحياء دقيقة معينة
المستحضرات المائية المعدة للاستخدام بالطريق الفموي	$10^2$	$10^1$	غياب الإشريكية القولونية <i>Escherichia coli</i> (1 غرام أو 1 مل)

### 3.2.3.1. تحضير العينات للفحوص الميكروبيولوجية:

لإجراء الاختبارين المذكورين أعلاه كان لا بد من إلغاء فعالية كل من الصاد الحيوي السيفيكسيم والمواد الحافظة المضافة إلى المستحضر قبل البدء بالعمل، وقد تم ذلك باستخدام تقنية الترشيح الغشائي membrane filtration technique التي استخدمت فيها مرشحة ميكرونية ذات قطر مسام  $0.45 \mu\text{m}$  بالإضافة إلى تطبيق التمديد بالوقاء المستخدم في تحضير العينة للاختبار. تم بداية تعقيم جهاز الترشيح بوضعه في فرن جاف مع تطبيق درجة حرارة  $180^\circ$  مئوية ولمدة 30 دقيقة وتركه ليبرد. أُخذت المرشحة الميكرونية بواسطة ملقط عقيم ووضعت على قمع الترشيح الموضوع على الوعاء المخروطي الذي يوصل إلى المضخة. تم تحضير العينة للدراسة بأخذ 10 مل من

تقييم ثبات مستحضرات مسوِّقة محلياً من مسحوق سيفيكسيم المعدّ للتعليق خلال فترة الاستخدام عند درجتي حرارة تخزين مختلفتين

مستحضر السيفيكسيم تري هيدرات بعد تعليقه باستخدام الماء المقطر المعقم في أريئنة عقيمة وتمديدها باستخدام وقاء فوسفاتي ذو  $\text{pH}=7$  حتى الوصول إلى 100 مل حيث كان معامل التمديد 10:1. تم تلهيب فوهة الأريئنة الحاوية على العينة ومن ثم أخذ 2 مل من العينة الممددة إلى المرشحة المكرونية وغسلها بالوقاء الفوسفاتي السابق، وأخيراً تم وضع كأس الترشيح فوق المرشحة وتشغيل المضخة لتطبيق ضغط سلبي وتُركت العينة لتترشح بشكل كامل. أُخذت بعدها المرشحة باستخدام ملقط عقيم ووُضعت على سطح الوسط الزرعي الذي تم صبُّه مسبقاً في الطبق البتري [10].

### 3.2.3.2. اختبار التعداد الميكروبي ( MICROBIAL ENUMERATION )

:(TEST)

يسمح هذا الاختبار بالتعداد الكمي للجراثيم والفطور الميزوفيلية (الأليفة للحرارة المعتدلة) والتي تنمو تحت ظروف هوائية. استُخدم في هذا الاختبار وسط (TSA) ذو  $\text{pH}=7.3$  لتحديد التعداد الكلي للمكروبات الهوائية (TAMC)، وبالمقابل استخدم وسط (SDA) ذو  $\text{pH}=5.6$  من أجل تحديد التعداد الكلي لمجموع الخمائر/العفنات (TYMC).

بعد تحضير العينة للفحص أُخذت المرشحة بواسطة ملقط عقيم إلى طبق بتري حاوي على وسط (TSA) وتم الحضان بدرجة حرارة  $30-35^\circ\text{C}$  مئوية لمدة 3-5 أيام، ومنه تم تحديد (TAMC) على ألا تتجاوز قيمته  $10^2$  CFU/mL أي ما يعادل 200 CFU/mL.

كُزرت العملية السابقة مع نقل المرشحة إلى طبق بتري حاوي على وسط (SDA) ومن ثم الحضان بدرجة حرارة  $20-25^\circ\text{C}$  مئوية لمدة 5-7 أيام، ومنه تم تحديد (TYMC) على ألا تتجاوز قيمته  $10^1$  CFU/mL أي ما يعادل 20 CFU/mL [10].

### 3.2.3.3. اختبار التحري عن أحياء دقيقة معينة ( TESTS FOR SPECIFIED )

#### :(MICROORGNISMS

يسمح هذا الاختبار بالتحري عن غياب أحياء دقيقة معينة والتي قد تتواجد تحت ظروف معينة. استخدمت في هذا الاختبار الأوساط (TSB)، (MB) و (MA).

بعد تحضير العينة للفحص تم نقل المرشحة الناتجة إلى وسط (TSB) والحضن بدرجة حرارة 30-35° مئوية لمدة 18-24 ساعة، ثم بعدها حُضَّ الوسط ونقل 1 مل منه إلى 100 مل من وسط (MB) الذي حُضن بدرجة حرارة 42-44° مئوية لمدة 24-48 ساعة وأخيراً تم زرع الوسط السابق على وسط (MA) والحضن بدرجة حرارة 30-35° مئوية لمدة 18-72 ساعة. يدلّ ظهور مستعمرات حمراء قرمزية على وسط (MA) على احتواء العينة المدروسة على الـ *Escherichia coli* (*E. coli*) وبالتالي تُرفض العينة، أما في حال عدم ظهور المستعمرات السابقة فهذا يدل على خلو العينة من الـ *E. coli* وبالتالي مطابقتها للمعايير الميكروبيولوجية المطلوبة [11].

#### 3.2.4. مقايسة المحتوى من السيفيكسيم:

تمت المقايسة باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء-الطور العكوس ذات نمط شطف isocratic (Isocratic RP-HPLC) والمطورة In-house في معمل ميديكو للصناعات الدوائية وهي خاضعة للتحقق من المصادقية validation حيث كانت المعايير الكروماتوغرافية المطبقة كما هو موضح في الجدول (4).

تقييم ثبات مستحضرات مسوفة محلياً من مسحوق سيفيكسيم المعد للتعليق خلال فترة الاستخدام عند درجتي حرارة تخزين مختلفتين

الجدول (4). المعايير الكروماتوغرافية المطبقة في المقايسة.

الطريقة المطبقة	المعيار parameter
C18 (250×4.6) mm	العمود المستخدم Column
ميتانول: وقاء ذو pH=7 بنسبة 80:20 تركيب الوقاء: 5ml تري إيتيل أمين مضافة إلى 500ml ماء مع إضافة حمض الفوسفوريك المركّز حتى الوصول إلى pH=7.	الطور المتحرك Mobile Phase
1.5 ml/min	معدل التدفق Flow Rate
254 nm	طول موجة الكشف Wavelength Detector
20µl	حجم الحقنة injection volume
4 min	زمن الاحتباس Retention time
40°C	درجة حرارة الفرن Temperature
Isocratic elution	نوع الشطف Elution

وهنا كان لا بد من إجراء اختبار ملاءمة النظام system suitability قبل البدء بمقايسة العينات، حيث تم فيه حقن المحلول العياري 5-6 حقنات متتالية وتحديد كل من زمن الاحتباس (RT) والمساحة تحت المنحني Area under

(AUC) curve للقيم الناتجة ومن ثم حساب الانحراف المعياري النسبي (RSD%) لهذه القيم، بالإضافة تم حساب معامل التذييل (T) Tailing Factor وعدد الصفائح النظرية (N) Theoretical Plates حيث يوضح الجدول (5) قيم المعايير السابقة التي يجب تحقيقها ليكون النظام ملائم [8].

الجدول (5). قيم القبول لمعايير ملائمة النظام.

المعيار Parameter	قيم القبول
زمن الاحتباس (RT) Retention time	الانحراف المعياري النسبي (RSD%) أقل من 2%
المساحة تحت المنحني للقيم الناتجة Area under curve (AUC)	الانحراف المعياري النسبي (RSD%) أقل من 2%
معامل التذييل (T) Tailing Factor	لا يقل عن 0.9 ولا يزيد عن 2
عدد الصفائح النظرية (N) Theoretical Plates	أكثر من 4000 صفيحة نظرية

#### 3.2.4.1. تحضير محلول الشاهد:

تم تحضير محلول الشاهد بوزن 22.4 ملغ من عياري السيفيكسيم ونقلها إلى دورق حجمي ذو سعة 100 مل ومن ثم حلها في المذيب الذي هو عبارة عن الوقاء المستخدم في تحضير الطور المتحرك، وبعدها يُكْمَل حجم محلول الشاهد في الدورق الحجمي حتى الخط العياري بالمذيب ثم يتم ترشيحه ميكرونياً ويؤخذ للحقن.

#### 3.2.4.2. تحضير محاليل العينات:

يتم تحضير محلول العينة بإضافة الماء المقطّر إلى عبوة الشراب مع التقيّد بالإرشادات المدوّنة على عبوة الدواء حسب كل مستحضر ومن ثم يتم مجانسة المحتوى وضبط الحجم حتى الخط العياري للعبوة. يُنقل 5 مل من المعلق بعد مجانسته بالرجّ الجيّد إلى دورق حجمي ذو سعة 100 مل ويُكمّل الحجم بالمذيب حتى الخط العياري. يوضع الدورق في جهاز الأمواج فوق الصوتية مدة خمس دقائق ويتم وضع الدورق على محرّك وتحريكه لمدة خمس دقائق، ينقل بعدها 10 مل من المحلول السابق إلى دورق حجمي سعته 50 مل ويكمل الحجم بالمذيب حتى الخط العياري ثم يرشح ميكرونياً وتؤخذ العينة للحقن.

#### 3.2.5. تحضير العينات للدراسة:

تم تعليق العينات المدروسة بالماء منزوع الشوارد المعدّ للتعليق وقُسمت إلى مجموعتين احتوت كل مجموعة منها على 6 عبوات، تم حفظ المجموعة الأولى في درجة حرارة الغرفة (20-25°) مئوية في حين حفظت المجموعة الثانية في البراد (2-8°) مئوية واستمرت فترة الحفظ 14 يوم منذ الفتح والتعليق كما هو مذكور على العبوات. تم مراقبة جودة العينات المدروسة بإجراء الفحوصات المذكورة سابقاً عند ثلاث نقاط زمنية (عند اليوم 0 واليوم 7 واليوم 14 من الفتح والتعليق) وتم جمع النتائج وتفسيرها.

#### 3.2.6. الدراسة الإحصائية:

تم استخدام برنامج IBM SPSS statistics 23 لإجراء التحليل الإحصائي للنتائج حيث طُبّق اختبار (Two-way ANOVA) Two-way analysis of variance بوجود مصدري تباين هما درجة حرارة التخزين والزمن تم من خلاله دراسة وجود فرق

معنوي لمتوسطات قيم كل من درجة الحموضة والمحتوى لكل طبخة على حدا ما بين درجتي حرارة التخزين وما بين الفترات الزمنية المختلفة من التخزين. استخدم كذلك اختبار LSD (Least significant difference) بتطبيق المقارنات الزوجية ما بين متوسطات درجة الحموضة والمحتوى لطبخات الشركات المدروسة عند الأزمنة المختلفة حيث سمح هذا الاختبار بتحديد الفترات الزمنية التي حدث عندها تغير معنوي في هذه المواصفات.

#### 4. النتائج والمناقشة:

##### 4.1. الفحص الحسي والمظهر العام:

عند تعليق العينات في بداية الدراسة أبدى معلق كل من طبختي الشركة A لونا زهرياً في حين أن لون معلق كل من طبختي الشركتين B و C كان أبيضاً وقد أعطت معلقات طبخات جميع الشركات المدروسة رائحة فواكه جيدة ولم يلاحظ أي تغير في لون ورائحة معلقات أي من طبخات الشركات المدروسة سواء المخزنة في درجة حرارة الغرفة أو البراد خلال فترة الدراسة. أما بالنسبة للطعم ففي بداية الدراسة كان الطعم حلواً مستساغاً بالنسبة لطبختي الشركة A وحلواً مع ظهور طعم مرّ خفيف بالنسبة لطبختي الشركتين B و C، ولكن مع استمرار التخزين في درجة حرارة الغرفة لوحظ حدوث تغيير في الطعم و ظهور الطعم المر الخفيف بالنسبة لعينات طبختي الشركة A في حين أن طعم عينات كلتا طبختي الشركتين B و C أصبح مرّاً غير مستساغاً مع زوال الطعم الحلو وهذا ما تم ملاحظته منذ اليوم 7 من التخزين حيث أن هذا التدهور في الطعم بالنسبة للعينات المخزنة في درجة حرارة الغرفة قد يعزى إلى حدوث تحطّم في مكونات الصيغة للعينات المدروسة وظهور نواتج تحطّم اتسمت بالطعم المرّ وهذا ما نوه إليه Naser Zaid A

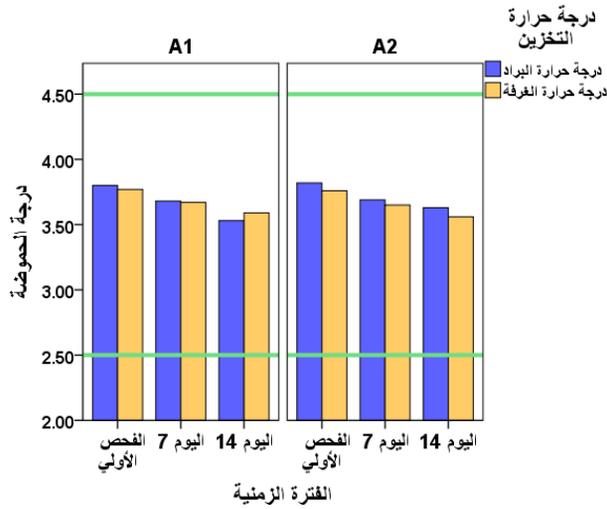
وزملاؤه في مقالة لهم نشرت عام 2022 [12]، بالإضافة إلى احتمال حدوث تحطّم وانخفاض في محتوى العينات من كل من العاملين المحليّ والمنكّه المسؤولين عن إخفاء الطعم المر للسيفيكسيم خلال فترة تخزين هذه العينات، أما بالنسبة للعينات المخزّنة في درجة حرارة البراد فقد شهدت تغييراً في الطعم كان أخف بالمقارنة مع العينات المخزّنة في درجة حرارة الغرفة، وقد تجلّى هذا التغيّر بظهور طعم مرّ خفيف في طبختي الشركة A وبقائه كما هو في طبختي الشركة B في حين ظهر الطعم المرّ الواضح مع زوال الطعم الحلو في طبختي الشركة C وقد لوحظت هذه التغيّرات بشكل خاص عند اليوم 14 من التخزين حيث أن هذا التغير قد يُعزى إلى حدوث انخفاض في انحلالية كل من العاملين المحلي والمنكّه المضافين إلى صيغة هذه العينات مع انخفاض درجة حرارة التخزين، الأمر الذي أدى إلى صعوبة في إخفاء الطعم المرّ للسيفيكسيم وظهوره بشكل أوضح مع استمرار التخزين [12]. ولا بد هنا من التنويه إلى التأثير الكبير للخصائص الحسية للمنتجات الصيدلانية التي يتم إبتاؤها فموياً وخاصة الطعم على مطاوعة المريض الطفل وتقبّله للدواء مما قد يؤثّر بدوره على الفعالية العلاجية للمنتج الدوائي [13]. أما بالنسبة لمظهر المعلق الناتج، فقد لوحظ تشكّل كمية رغوة واضحة عند تعليق كل من طبختي الشركة C مع بقاء هذه الرغوة ثابتة أكثر من 15 دقيقة وقد يعزى ظهور هذه الرغوة الثابتة إلى احتواء الصيغة على سواغين هما صمغ الكزانثان وصمغ الأكاسيا اللذين عادة ما يتم إضافتهما إلى صياغة المعلقات كعوامل معلّقة وقد تم الإشارة إلى دورهما في تحسين تشكّل الرغوة و تثبيتها و ذلك في دراسة تم نشرها من قبل Dawa Q وزملائه عام 2014 حيث تم فيها استخدام هذين السواغين لتحسين خصائص تشكّل الرغوة للخلاصة البروتينية لبذور القرع [14]. إن تشكّل هذه الرغوة وبقائها ثابتةً قد يخلّق أخطاءً في التجريع سواء زيادةً أو نقصاناً نظراً لعدم قدرة المريض على الالتزام بخط التجريع الظاهر على العبوة [15]، ومن ناحية أخرى لوحظ بالنسبة للطبختين A1 و C2

ظهور بلورات في المعلق أثناء تخزينها في درجة حرارة البراد سببت مشاكل عند مجانسة المستحضر وأخذ العينة للمقايسة حيث قد يُفسَّر ظهور هذه البلورات بحدوث انخفاض في الانحلالية لبعض مكونات الصيغة نتيجة لدرجة الحرارة المنخفضة التي تعرض لها المستحضر أثناء الدراسة، كما أن تُعرَّض المستحضر لاختلاف في درجة الحرارة ما بين درجة حرارة البراد و الغرفة أثناء محاكاة إعطاء الجرعة تسبب غالباً بحدوث ظاهرة تدعى Ostwald ripening وهي ظاهرة مُشاهدة في المعلّقات والمستحلبات، وتتمثل هذه الظاهرة في المعلّقات بحدوث انحلال للجزيئات الصغيرة من الطور الصلب المُعلَّق وترسبها على الجزيئات الأكبر وذلك عند تعرُّض المعلق لنتاوت بدرجات الحرارة وهذا ما يؤدي إلى حدوث تبلور وتشكل رسابة غير قابلة لإعادة البعثرة [16].

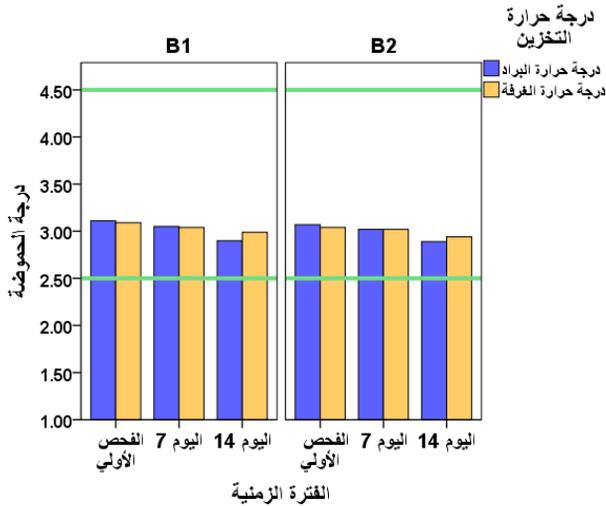
#### 4.2. تحديد درجة الحموضة:

تُبين الأشكال (1 و 2 و 3) نتائج قياس درجة حموضة طبختي كل من الشركات A و B و C على التوالي وذلك خلال فترة حفظها عند درجتي حرارة البراد والغرفة حيث بين اختبار Two-way ANOVA حدوث انخفاض معنوي في قيم درجة حموضة أغلب طبخات الشركات المدروسة ( $P\text{-value} < 0.05$ ) باستثناء الطبختين B1 و C1 ( $P\text{-value} > 0.05$ ) خلال فترة تخزينها سواء في درجة حرارة البراد أو الغرفة مع بقائها ضمن حدود القبول (2.5-4.5)، في حين أظهر هذا الاختبار عدم وجود فرق معنوي بين متوسطات قيم درجة الحموضة لطبختي الشركات المدروسة ما بين درجتي حرارة الحفظ باستثناء الطبخة A2 التي أبدت انخفاضاً أكبر لدرجة الحموضة عند حفظها في درجة حرارة الغرفة بالمقارنة مع العينة التي حفظت في درجة حرارة البراد. ومن ناحية أخرى، بينت نتائج اختبار LSD أن الانخفاض كان معنوياً بشكل خاص عند اليومين 7 و 14 بالنسبة للطبخة A1 وعند اليوم 14 بالنسبة لباقي الطبختي المدروسة منذ بداية الفتح والتعليق.

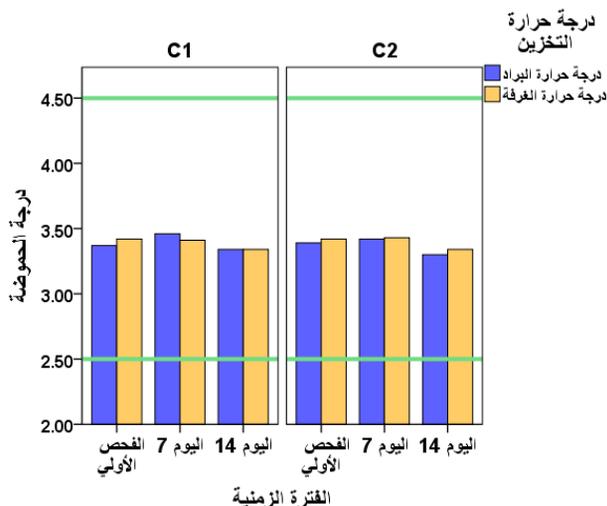
تقييم ثبات مستحضرات مسوِّقة محلياً من مسحوق سيفيكسيم المعدّ للتعليق خلال فترة الاستخدام عند درجتي حرارة تخزين مختلفتين



الشكل (1). نتائج قياس درجة حموضة طبختي الشركة A أثناء التخزين عند درجتي حرارة البراد والغرفة.



الشكل (2). نتائج قياس درجة حموضة طبختي الشركة B أثناء التخزين عند درجتي حرارة البراد والغرفة.



الشكل (3). نتائج قياس درجة حموضة طبختي الشركة C أثناء التخزين عند درجتي حرارة البراد والغرفة.

قد يُعزى هذا الانخفاض المعنوي الحاصل في درجة حموضة أغلب الطبقات المدروسة إلى انقلاب السكرور المضاف كمحلي إلى جميع صيغ الشركات المدروسة إلى سكري الغلوكوز والفركتوز حيث أن زيادة تركيز كلا هذين السكرين تتناسب طردياً مع حدوث انخفاض في درجة حموضة المعلق علماً أن السكرور معرض للخضوع لهذا الانقلاب عند تعرّضه لأخف الأوساط حموضةً. كما أن هذه السكاكر المتشكلة قد تخضع للتحمّط مؤدية إلى إلغاء دور المحلي في الصيغة (وهذا ما شوهد في الفحص الحسي للعينات المدروسة) معطيةً بهذا التحمّط العديد من النواتج الثانوية التي من ضمنها بعض الحموض التي تساهم بدورها في تخفيض درجة حموضة الوسط لهذه العينات [17]، لكن بقاء حموضة عينات هذه الطبقات ضمن الحدود المقبولة دستورياً بالرغم من الانخفاض المعنوي الحاصل فيها قد يُفسّر باحتواء صيغة هذه الطبقات على وقاء كان له الدور في

تقييم ثبات مستحضرات مسوِّقة محلياً من مسحوق سيفيكسيم المعدّ للتعليق خلال فترة الاستخدام عند درجتي حرارة تخزين مختلفتين

التقليل من وطأة التغيرات الطارئة على درجة حموضتها. إن الانخفاض الأكبر الملاحظ بالنسبة لعينة الطبخة A2 المحفوظة في درجة حرارة الغرفة بالمقارنة مع تلك المحفوظة في درجة حرارة البراد قد يفسّر بارتفاع درجة حرارة التخزين والتي يترافق ارتفاعها غالباً مع زيادة في سرعة أغلب تفاعلات التحطّم وبالتالي من المحتمل أن هذا الارتفاع قد ساهم في زيادة سرعة تحطّم السكاكر والذي أدى بدوره إلى التشكل الأكبر لنواتج التحطّم المحمّضة للوسط [18].

### 4.3 الفحوص الميكروبيولوجية:

#### 4.3.1 اختبار التعداد الميكروبي (MICROBIAL ENUMERATION TEST):

تم إجراء هذا الاختبار عند أول يوم من الفتح وبعد مرور 14 يوم من الفتح والتعليق لكل العينات حيث لم يظهر أي نمو لمستعمرات سواء جرثومية أو فطرية على أطباق الزرع الحاوية على الأوساط المناسبة للعينات المحفوظة في درجة حرارة الغرفة و البراد سواءً خلال فترة الدراسة، حيث قد يُعزى عدم حدوث نمو جرثومي في العينات المدروسة إلى الفعالية المضادة للجراثيم للصاد الحيوي السيفيكسيم بالإضافة إلى فعالية المواد الحافظة المضافة إلى الصيغة، أما انعدام النمو الفطري فقد يُفسر بامتلاك بعض مكونات الصيغة فعالية مضادة للفطور بالإضافة إلى أن درجة حموضة معلق السيفيكسيم (2.5-4.5) تميل إلى الحموضة ولوحظ سابقاً تعرّض أغلب الطبقات المدروسة لانخفاض معنوي في درجة الحموضة خلال فترة الدراسة حيث أن درجة الحموضة هذه ربما كانت غير مناسبة لنمو الفطور (yeasts) التي يفضّل معظمها وسطاً ذو درجة حموضة تتراوح ما بين (4.5-6.5) في حين أشارت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) إلى قدرة الفطور والخمائر (yeasts and molds) على النمو عند مجال واسع من درجة الحموضة (2-9) ولكن ذكرت أيضاً أن غالبيتها تحتاج الهواء لتنمو أي أنها هوائية مجبرة وبالتالي

فإن إحكام إغلاق العبوة ربما قد أعاق حصولها على الأوكسجين الضروري لنموها [19,20]. إضافة لما سبق فإنه من المرجح أن اتباع قواعد التصنيع الجيد (GMP) ربما قد ساهم في تقليل كلاً من الحملين المكروبي والفطري البديئين للطبختات المدروسة مما خفف من العبء على نظام الحفظ خلال فترة استخدام المنتجات المدروسة التي تعتبر قصيرة نسبياً (14 يوم).

#### 4.3.2. اختبار التحري عن أحياء دقيقة معينة ( TESTS FOR SPECIFIED MICROORGANISMS):

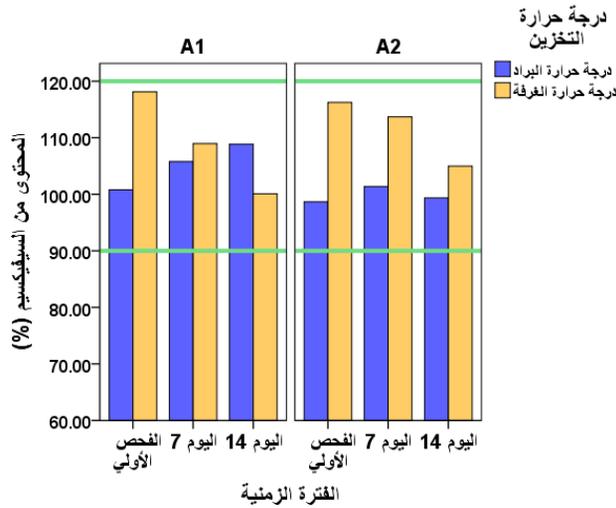
تم إجراء هذا الاختبار عند أول يوم من الفتح وبعد مرور 14 يوم من الفتح والتعليق لكل العينات حيث لم يُشاهد أي نمو لمستعمرات حمراء قرمزية على وسط (MA) في كل العينات المدروسة خلال فترة الدراسة مما يشير إلى غياب الـ *E. coli* من جميع العينات خلال فترة الدراسة. قد يُفسر عدم ظهور نمو لـ *E. coli* باتباع (GMP) من قبل المصانع بالإضافة إلى استخدام الماء المقطر في تعليق العينات المدروسة.

وبالتالي فقد كانت العينات موافقة للمعايير الميكروبيولوجية المطلوبة منذ بداية الدراسة وبقيت كذلك خلال فترة الدراسة.

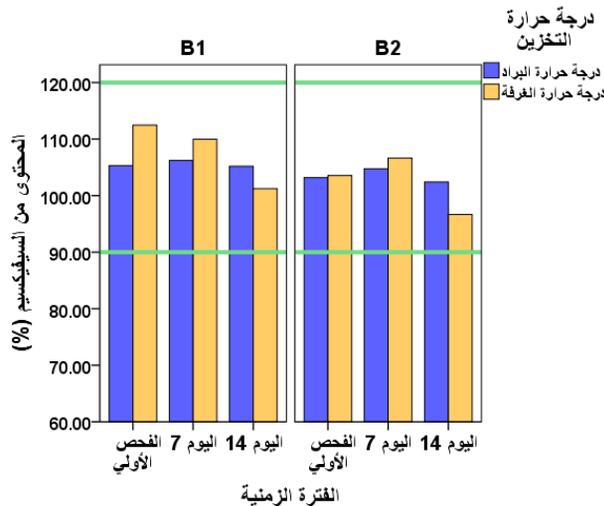
#### 4.4. مقايسة المحتوى من السيفيكسيم:

تم إجراء المقايسة لمحتوى العينات من السيفيكسيم عند ثلاث نقاط زمنية (اليوم 0، اليوم 7، اليوم 14). تلخص كل من المخططات (4 و 5 و 6) نتائج مقايسة المحتوى من السيفيكسيم لطبختي كل من الشركات A و B و C على التوالي وذلك خلال فترة حفظها عند درجتي حرارة البراد والغرفة.

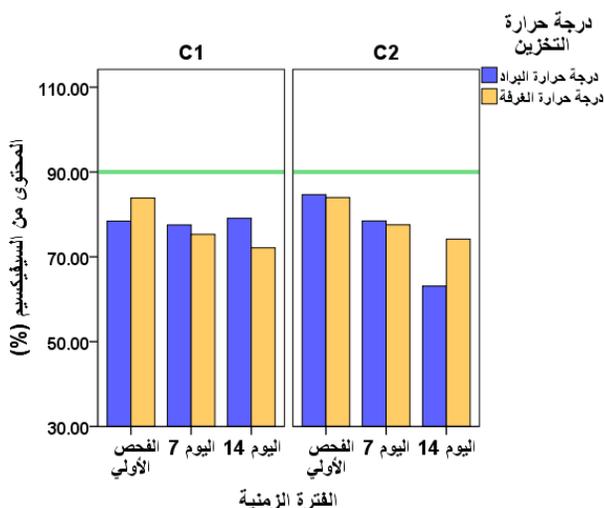
تقييم ثبات مستحضرات مسوِّقة محلياً من مسحوق سيفيكسيم المعدّ للتعليق خلال فترة الاستخدام عند درجتي حرارة تخزين مختلفتين



الشكل (4). نتائج مقايسة المحتوى من السيفيكسيم في طبختي الشركة A أثناء التخزين عند درجتي حرارة البراد والغرفة.



الشكل (5). نتائج مقايسة المحتوى من السيفيكسيم في طبختي الشركة B أثناء التخزين عند درجتي حرارة البراد والغرفة.



**الشكل (6).** نتائج مقايسة المحتوى من السيفيكسيم في طبختي الشركة C أثناء التخزين عند درجتي حرارة التبراد والغرفة.

لم تُظهر نتائج كل من اختبائي Two-way ANOVA و LSD فروق معنوية ما بين متوسطات قيم المحتوى من السيفيكسيم لطبخات الشركات المدروسة ما بين درجتي حرارة التخزين وما بين الفترات الزمنية المختلفة للدراسة، وقد بقيت طبختي كلتا الشركتين A و B المخزنة في كلتا درجتي حرارة التبراد والغرفة ضمن حدود القبول (90-120 %) خلال فترة الدراسة، في حين أن المحتوى من السيفيكسيم في الشركة C بطبختيها المخزنة في كلتا درجتي حرارة التبراد والغرفة كان دون الحد الأدنى المقبول منذ بداية الدراسة والذي قد يعزى إلى انخفاض في المحتوى البدئي المضاف من المادة الفعالة إلى المنتج عند التصنيع أو قد يفسر بحدوث تحطّم للمادة الفعالة نتيجة شروط التخزين غير المناسبة التي تعرّض لها المنتج خلال عمر الرف، وقد لوحظ استمرار انخفاض المحتوى مع استمرار التخزين حيث كان هذا الانخفاض الأكبر بالنسبة لعينة الطبخة C2 المخزنة في

البراد (انخفاض بنسبة 20% عن التركيز البدئي)، وقد يفسّر هذا الانخفاض الكبير في محتوى هذه العينة من سيفيكسيم بحدوث ظاهرة Ostwald ripening التي تظاهرت بتشكّل البلورات التي لوحظت سابقاً في الفحص الحسي لمعلق هذه العينة والتي أدت بدورها إلى تشكّل رسابة غير قابلة للتعليق مما نجم عنه انخفاض في المحتوى من سيفيكسيم في معلق هذه العينة. ومن ناحية أخرى، بالنظر إلى الشكل (4) نلاحظ أن المحتوى من سيفيكسيم في عينة الطبخة A1 المخزّنة في البراد قد شهد ارتفاعاً مع استمرار التخزين (ارتفاع بنسبة 8% عن التركيز البدئي). هذه النتيجة تتوافق مع نتيجة لدراسة تم نشرها من قبل Alzomor A K وزملائه عام 2016 تمت فيها دراسة ثبات معلق مركب الكو-أموكسيكلاف والذي ينتمي أيضاً إلى زمرة صادات البيبتا لاكتام حيث لوحظ فيها حدوث ارتفاع لمحتوى إحدى الطبخات المدروسة عند نهاية فترة تخزينها في البراد ترافق مع حدوث ترسب وتشكّل تكتلات في المعلق [21]، وبالمثل قد تُفسّر هذه النتيجة بانخفاض انحلالية سيفيكسيم مع انخفاض درجة حرارة التخزين وبتحولات ظاهرة Ostwald ripening وتشكّل البلورات الملاحظة سابقاً في الفحص الحسي للعينة ولكن ما اختلف هنا عن الحالة المشاهدة في الطبخة C2 هو أنه عند رج العبوة و أخذ العينة للتحليل ربما تم أخذ جزء من الرسابة المتشكّلة للتحليل والتي احتوت على تركيز عالي من سيفيكسيم ومع تحضير العينة أُعيد حلّ هذه الكمية من سيفيكسيم وبالتحليل أعطت هذا التركيز المرتفع من سيفيكسيم، وبالتالي فإن تعرّض معلق سيفيكسيم المحفوظ في درجة حرارة البراد لهذه الظاهرة قد يخلق أخطاء في الجرعة المعطاة للمريض سواء زيادة أو نقصاناً مما يؤثر بدوره على سلامته ونجاعة العلاج. لوحظ كذلك حدوث تغيّرات طفيفة في المحتوى بالنسبة لعينة الطبخة B1 المخزّنة في البراد وعيني الطبخة B2 المخزنتين في البراد وفي درجة حرارة الغرفة يمكن اعتبارها مهملة ولكن قد تُفسّر بالخطأ البشري أثناء أخذ العينات للتحليل.

وأخيراً فإن الانخفاض الملاحظ بالنسبة لعينات طبختي الشركات الثلاثة المخزنة في درجة حرارة الغرفة قد يعزى إلى تواجد السيفيكسيم بتماس مع الماء طيل فترة الدراسة الأمر الذي جعله عرضة للحلمهة نظراً لاحتوائه على حلقة البيتا لاكتام الغير مستقرة [6]، كما أنه من المعروف أن درجة حرارة التخزين هي من العوامل التي تؤثر بشكل كبير على جودة المنتج الدوائي وأن ارتفاعها يقود في أغلب الحالات إلى تسريع تحطم المادة الفعالة وانخفاض فعالية المنتج الدوائي [18].

## 5. الاستنتاجات:

نستنتج من هذا البحث:

- تأثر المواصفات الحسية لمعلق السيفيكسيم بزيادة درجة حرارة التخزين.
- تأثر بعض معالم جودة المعلق بانخفاض درجة حرارة التخزين والذي تظاهر بتشكّل بلورات في معلق كل من عينتي الطبختين A1 و C2 المخزنة في البراد خلال فترة الدراسة.
- التأثير الأكبر لدرجة حموضة معلق السيفيكسيم مع ارتفاع درجة حرارة التخزين.
- بقاء جميع العينات المدروسة موافقة للمعايير الميكروبيولوجية المطلوبة منذ بداية الدراسة وطيلة فترة الدراسة مما يشير إلى اتباع (GMP) أثناء التصنيع والذي ساهم في تقليل الحمل الميكروبيولوجي البدئي للعينات المدروسة ومنع تلوثها بالأحياء الدقيقة الممرضة.

- خروج المحتوى من السيفيكسيم في عينات كلتا طبختي الشركة C عن الحدود المقبولة منذ بداية الدراسة الأمر الذي قد يشير إلى عدم الالتزام بالمحتوى المطلوب إضافته من المادة الفعالة من قبل الشركة المصنعة أو قد يبين عدم الالتزام بشروط الحفظ والتخزين المناسبة خلال عمر الرف الخاص بالمنتج مما ساهم في انخفاض جودته.
- التأثير السلبي لثبات بعض عينات المعلق (A1 و C2) وجودتها بانخفاض درجة حرارة التخزين.
- إمكانية إطالة عمر الاستخدام لمعلق السيفيكسيم نظراً لحفاظه على محتوى مقبول من المادة الفعالة طيلة فترة التخزين (باستثناء الشركة C الخارجة عن مجال القبول منذ بداية الدراسة) وبقاء درجة حموضته ضمن حدود القبول بالإضافة إلى بقائها موافقة للمعايير المروبيولوجية المحددة خلال فترة الدراسة.
- أن التخزين في درجة حرارة الغرفة يعتبر الأنسب لهذا المستحضر نظراً لعدم إحداثها لاختلاف كبير من حيث محتوى المادة الفعالة بالمقارنة مع التخزين في درجة حرارة البراد والذي يعتبر عامل الجودة الأهم الذي يضمن فعالية العلاج باستخدام هذا المستحضر، ولكن لا بدّ من التنويه إلى إمكانية تأثر مطاوعة المريض سلباً في حال تخزين المستحضر في درجة حرارة الغرفة نظراً لتأثيرها الأكبر على طعم المستحضر بالمقارنة مع درجة حرارة البراد.

6. التوصيات:

- نوصي بمتابعة دراسة الثبات الدوائي لمستحضر السيفيكسيم المعدّ للتعليق ما بعد عمر الاستخدام المحدد بـ 14 يوم بعد الفتح والتعليق للتحقق من إمكانية إطالة عمر الاستخدام لهذا المستحضر.
- نوصي بتطبيق دراسة لثبات مستحضر مسحوق السيفيكسيم المعدّ للتعليق خلال عمر الرفّ.
- نوصي بتخزين هذا المستحضر خلال فترة استخدامه في درجة حرارة الغرفة (20-25 °مئوية) حيث أن التغيرات الحاصلة في المحتوى من المادة الفعالة ومعالم جودة المعلق للعينات التي خُزنت في درجة حرارة الغرفة كانت أقل حدة بالمقارنة مع العينات المخزنة في درجة حرارة البراد بالرغم من تأثر طعم العينات المدروسة بارتفاع درجة الحرارة وما لذلك من تأثير على مطاوعة المريض لتناول الدواء.
- نوصي بتطبيق صرامة أكبر على الشركات الدوائية المحليّة لضمان فعالية المنتجات الدوائية المصنعة والمطروحة في السوق واحتواءها على المحتوى المناسب والفعال من المادة الفعالة المضافة، بالإضافة إلى ضرورة التأكيد على التزام المستودعات الدوائية والصيدليات بشروط الحفظ والتخزين المدونة على عبوة الدواء لما لها من تأثير كبير على جودة المنتج الدوائي وفعاليتّه.

المراجع:

- [1]. POKHARANA M *et al*, 2018- Stability testing guidelines of pharmaceutical products, Journal of Drug Delivery and Therapeutics, Vol. 8. 169 – 175.
- [2]. CHAVDA H, 2021- In-use stability studies: guidelines and challenges, Drug Development and Industrial Pharmacy, Vol. 47. 1373 – 1391.
- [3]. PUBCHEM, 2024- PubChem Compound Summary for CID 5362065, Cefixime, National Center for Biotechnology Information,  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cefixime>  
Retrieved May 9, 2024 from PubChem.
- [4]. WHO (World Health Organization), 2023- WHO AWaRe (access, watch, reserve) classification of antibiotics, World Health Organization,  
<https://aware.essentialmeds.org/list?query=cefixime>.
- [5]. WANG L *et al*, 2018- Insight into the degradation mechanism of cefixime under crystallization condition, Chinese Journal of Chemical Engineering, Vol. 26. 1458 – 1467.
- [6]. GANDHI SP *et al*, 2009- Study of degradation profile and development of stability indicating methods for cefixime trihydrate, Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 71. 438 – 442.
- [7]. DAILYMED, 2023- Cefixime powder for suspension, The National Library of Medicine,  
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=60d391ad-c7c2-4a6c-9b5c-c7a4da839caa>.

- [8]. THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA 44–NATIONAL FORMULARY 39 (USP 44 - NF 39), 2021. Cefixime for oral suspension.
- [9]. THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA 44–NATIONAL FORMULARY 39 (USP 44 - NF 39), 2021. <1111> Microbiological examination of nonsterile products: Acceptance criteria for pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use.
- [10]. THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA 44–NATIONAL FORMULARY 39 (USP 44 - NF 39), 2021. <61> Microbiological examination of nonsterile products: Microbiological enumeration tests.
- [11]. THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA 44–NATIONAL FORMULARY 39 (USP 44 - NF 39), 2021. <62> Microbiological examination of nonsterile products: Tests for specified microorganisms.
- [12]. NASER ZAID A *et al*, 2022- Following drug degradation and consequent taste deterioration of an oral reconstituted paediatric suspension during dosing interval via electronic tongue, Saudi Pharmaceutical Journal, Vol. 30. 555 – 561.
- [13]. THAKKER P *et al*, 2022- Taste masking of pharmaceutical formulations: Review on technologies, recent trends and patents, International Journal of Life Science and Pharma Research, Vol.10. 88 – 96.
- [14]. DAWA Q *et al*, 2013- Effect of Xanthan and Arabic Gums on Foaming Properties of Pumpkin (*Cucurbita pepo*) Seed Protein Isolate, Journal of Food Research, Vol. 3. 87 – 95.

- [15]. BERTHE-AUCEJO A *et al*, 2016- Evaluation of frequency of paediatric oral liquid medication dosing errors by caregivers: amoxicillin and josamycin, Archives of disease in childhood, Vol. 101. 359 – 364.
- [16]. OSTWALD W, 1900- Über die vermeintliche Isomerie des roten und gelben Quecksilberoxyds und die Oberflächenspannung fester Körper, Zeitschrift für Physikalische Chemie, Vol. 34U. 495 – 503.
- [17]. ANDREWS L S *et al*, 2002- Sucrose Degradation Under Model Processing Conditions, journal of food science, Vol. 67. 1621 – 1624.
- [18]. TEMBHARE E *et al*, 2019- An Approach to Drug Stability Studies and Shelf-life Determination, Archives of Current Research International, Vol. 19. 1 – 20.
- [19]. HAWARY H *et al*, 2024- Kinetic modeling and optimization of ethanol fermentation by the marine yeast *Wickerhamomyces subpelliculosus* ZE75, World Journal of Microbiology and Biotechnology, Vol. 40. 1 – 13.
- [20]. DE LA ROSA-MILLAN J, 2023- Assessment and Relationship between Chemical Composition and Microbial Load in Corn Tortillas Sampled from Different Vending Points in Two Regions of Mexico, Journal of Food Processing and Preservation, Vol. 2023. 1 – 11.
- [21]. ALZOMOR A K *et al*, 2016- Stability Study for Three Brands Co-Amoxiclav Oral Suspension (312.5/5ml) after Reconstitution at Refrigerator (2-8 OC), European Journal of Biomedical, Vol. 3. 203 – 209.