

In vitro comparative quality study of expired and unexpired aspirin tablets available in the local market

Dr. Ayat Abbood *
Ghaedaa Alyousef **

(Received 30 / 4 / 2024. Accepted 25 / 6 / 2024)

□ ABSTRACT □

The expiry date (EXP) of a drug is the last day by which the manufacturer guarantees that the drug will retain all of its properties in terms of quality, safety and efficacy. Many studies found that in most cases, drugs do not turn into toxic products after their expiry date, but rather, their effectiveness decreases. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most common drugs that expire. Aspirin is the most important and common NSAID in Syria.

The purpose of this study was to compare in vitro quality study of two Syrian commercial brands of aspirin tablets before and after the expiry date. In addition, to detect the presence of salicylic acid (the major aspirin degradation product) in the studied samples.

All unexpired (An, Bn) and expired (Ae, Be1, Be2) samples met the requirements which related to the external packaging and visual characterizes, except the unexpired tablets (An) which showed a clearly rough coating layer, and expired tablets (Be1) that were shiny and sticky.

All unexpired and expired aspirin tablets met the USP requirements for the weight uniformity test, hardness test, friability test, disintegration test and dissolution test, except the unexpired tablets (An), which had high hardness value and failed the disintegration and dissolution tests.

All expired and unexpired aspirin tablets passed the content uniformity test, except the expired tablets (Be1) which had low quantity of aspirin and unacceptable high concentration of salicylic acid. All expired and unexpired tablets of brand A (An, Ae) contained unacceptable high concentration of salicylic acid.

Keywords: Aspirin, salicylic acid, expired, unexpired, expiry date.



Copyright :Tishreen University journal-Syria. The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

*Assistant Professor, department of Pharmaceutical chemistry and Quality control, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

**Postgraduate student , department of Pharmaceutical chemistry and Quality control, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria. ghaedaa-alyousef@tishreen.edu

دراسة مقارنة في الزجاج لمضغوطات الأسبرين منتهية وغير منتهية الصلاحية المتوفرة في السوق المحلية

* د. آيات عبود

** غيداء انطون اليوسف

(تاريخ الإيداع 30 / 4 / 2024. قبل للنشر في 25 / 6 / 2024)

□ ملخص □

تاريخ انتهاء صلاحية الأدوية expiry date هو اليوم الأخير الذي تؤكد الشركة المصنعة من خلاله احتفاظ الدواء بخصائصه الافتراضية من حيث الجودة quality، المأمونية safety والفعالية efficacy. تتفق العديد من الدراسات أنه في معظم الحالات لا تتحول الأدوية إلى نواتج سامة بعد تاريخ انتهاء صلاحيتها وما يحدث بالفعل هو انخفاض الفعالية فقط. تُعدّ مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أشيع الأدوية التي تنتهي صلاحيتها ويُعتبر الأسبرين من أهمها وأكثرها شيوعاً في سوريا.

تهدف هذه الدراسة إلى مقارنة في الزجاج لمضغوطات الأسبرين منتهية وغير منتهية الصلاحية المتوفرة في السوق المحلية السورية لشركتين دوائيتين مختلفتين. بالإضافة إلى الكشف عن وجود حمض الصفصاف (منتج التحرب الرئيسي) في العينات المدروسة.

حققت جميع العينات غير منتهية الصلاحية (An، Bn) ومنتهية الصلاحية (Ae، Be1، Be2) الفحوص المتعلقة بالغلاف الخارجي. تحققت الفحص العياني لجميع الشركات باستثناء الطبخة (An) غير منتهية الصلاحية التي أبدت طبخة تلبس خشنة بشكل واضح، والطبخة (Be1) منتهية الصلاحية التي كانت لامعة ودبقة.

حققت جميع العينات غير منتهية الصلاحية ومنتهية الصلاحية المتطلب الدستوري في اختبار تجانس الوزن، اختبار القساوة، اختبار الهشاشة، اختبار التفتت، واختبار الانحلال، باستثناء المضغوطات العائدة إلى الطبخة (An) التي تمتعت بالقساوة العالية وفشلت في اختباري التفتت والانحلال رغم أنها غير منتهية الصلاحية.

حققت جميع مضغوطات الأسبرين غير منتهية الصلاحية ومنتهية الصلاحية المتطلب الدستوري في اختبار تجانس المحتوى، باستثناء الطبخة (Be1) منتهية الصلاحية التي انخفض محتواها من الأسبرين واحتوت على نسبة عالية غير مقبولة من حمض الصفصاف. احتوت أيضاً جميع مضغوطات الشركة (A) غير منتهية ومنتهية الصلاحية على نسبة عالية وغير مقبولة دستورياً من حمض الصفصاف.

الكلمات المفتاحية: الأسبرين، حمض الصفصاف، منتهية الصلاحية، غير منتهية الصلاحية، تاريخ انتهاء الصلاحية.

حقوق النشر: مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04



* أستاذ مساعد_ قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية_ كلية الصيدلية_ جامعة تشرين_ اللاذقية_ سورية.
** طالبة ماجستير_ قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية_ كلية الصيدلية_ جامعة تشرين_ اللاذقية_ سورية.

مقدمة:

تاريخ انتهاء صلاحية الأدوية expiry date (اختصاراً EXP) هو اليوم الأخير الذي تؤكد الشركة المصنعة من خلاله احتفاظ الدواء بخصائصه الافتراضية من حيث الجودة quality، المأمونية safety والفعالية efficacy. يتم تحديد تاريخ انتهاء صلاحية الأدوية من خلال اجراء دراسات الثبات stability study التي تُفرض على الشركة المصنعة (Abbood, 2017). يضمن هذا التاريخ محافظة الدواء على الثبات الفيزيائي، الكيميائي والجراثيمي. بعد هذا التاريخ، يفقد الدواء هذا الضمان وبالتالي قد لا تكون الأدوية آمنة أو فعالة. لكن حتى ضمن فترة الصلاحية، يجب تخزين الدواء وفقاً للشروط الموصى بها من قبل الشركة المصنعة (Swaroop and Varun, 2011, Gul et al., 2016,) (Iserson, 2021).

تؤثر العديد من العوامل على تاريخ انتهاء صلاحية الأدوية مثل طبيعة المادة الفعالة، السواغات خاصة المواد الحافظة، نظام التعبئة والتغليف، الشكل الجرعي وشروط التخزين. فعلى سبيل المثال، تكون الأدوية أكثر ثباتاً في أشكالها الجرعية الصلبة وعند حفظها في الأماكن الجافة، الباردة والبعيدة عن الضوء (Abbood et al., 2015,) (Ghaeli, 2014). تتراوح مدة صلاحية الأدوية غالباً من 1 إلى 5 سنوات بدءاً من تاريخ التصنيع، وقد فرضت FDA منذ عام 1979 على الشركات المصنعة للأدوية ذكر تاريخ انتاج الدواء وتاريخ انتهاء الصلاحية على العبوة بشكل واضح (Brion and Bunkers, 2021, Tull, 2018).

قد يتعرّض الدواء بعد تاريخ انتهاء صلاحيته إلى العديد من أشكال التخرّب مثل: (1) التخرّب الفيزيائي حيث يحدث تغييراً في المواصفات الحسية للدواء كاللون والرائحة، (2) التخرّب الكيميائي الذي يشمل الحلمة، الأكسدة والتخرّب الضوئي مما يؤدي انخفاض تركيز الدواء وبالتالي نقصان فعاليته، (3) التخرّب الميكروبيولوجي حيث تنمو الجراثيم والفطريات خاصة في الأشكال الصيدلانية السائلة ونصف الصلبة مما يؤثر على أمان الدواء (Molhem and Abbood, 2023). رغم ذلك، تتفق العديد من الدراسات أنه في معظم الحالات لا تتحوّل الأدوية إلى نواتج سامة بعد تاريخ انتهاء صلاحيتها وما يحدث بالفعل هو انخفاض الفعالية فقط (Swaroop and Varun, 2011, Eltaib et al., 2020).

هناك العديد من الأسباب التي أدت إلى تراكم الأدوية وانتهاء صلاحيتها مثل الإنتاج الفائض للأدوية، الإفراط في وصف الأدوية من قبل الأطباء مع ضعف التزام المرضى بالأدوية الموصوفة، تغيير نظام العلاج، والتبرعات الدوائية الفائضة أو غير الضرورية. يؤدي إتلاف هذه الأدوية منتهية الصلاحية إلى خسارات مادية وأضرار كبيرة على البيئة (Sarla, 2019, Tumwine et al., 2010, Alnahas et al., 2020).

تمثل تواريخ انتهاء صلاحية الأدوية تحدياً كبيراً من ناحية التكلفة للدول التي تخزن كميات كبيرة من الأدوية، لذلك قامت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) American Food and Drug Administration بالتعاون مع وزارة الدفاع الأمريكية (US. DOD) US Department of Defense بوضع برنامج تمديد فترة الصلاحية Shelf-Life Extension Program (SLEP) عام 1986 والذي تضمن 122 منتج دوائي. تم إجراء جميع اختبارات الجودة بالإضافة إلى الكشف عن وجود منتجات التخرّب. في النتيجة تم تمديد فترة الصلاحية لـ 90% من الأدوية المدروسة لمدة 5.5 سنوات لبعض الطبقات الدوائية و لأكثر من 20 سنة لطبقات دوائية أخرى (Zilker et al., 2019,) (Alnahas et al., 2020).

لم يتم إجراء الكثير من الدراسات حول الأدوية المنتهية الصلاحية وشملت الاختبارات المجرة فحوصات الثبات الفيزيائي والكيميائي وأهمها دراسة زمن التفتت، الانحلال والمحتوى (Abbood and Layka, 2017)، أما الاختبارات الحيوية والاختبارات على الحيوان لم تُجرى إلا في عدد قليل من الدراسات. وأشارت الإحصائيات التي أجريت في العديد من البلدان أن النسبة الأكبر من الأدوية المنتهية الصلاحية تعود إلى الأشكال الجرعية الفموية وخاصة المضغوطات، وتنتمي إلى زمرة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، المضادات الحيوية والأدوية القلبية أما أدوية الجهاز التنفسي والهضمي كانت أقل شيوعاً كأدوية منتهية الصلاحية (Alhamad et al., 2020, Sharma et al., 2022).

يعدّ الأسبرين من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) nonsteroidal anti-inflammatory drugs ويملك نفس استخداماتها في الجرعات العالية حيث يعمل على تثبيط COX-2 وبالتالي تثبيط اصطناع البروستاغلاندينات الالتهابية مما يؤدي إلى خفض الحرارة وتسكين الألم وعلاج الالتهاب. أما في الجرعات المنخفضة يعمل على تثبيط أنزيم COX-1 بشكل غير عكوس وهذا يميّزه عن باقي أفراد زمرة NSAIDs، يؤدي هذا إلى تثبيط اصطناع TXA2 بشكل نهائي في الصفائح الدموية وبالتالي منع تكّس الصفائح، لذلك يستخدم لتقليل مخاطر النوبات القلبية والسكتات الدماغية. يتواجد الأسبرين بأشكال جرعية وجرعات مختلفة وتُعدّ المضغوطات الملبسة بالفلم (81 ملغ) المستخدمة لمنع تكّس الصفائح هي الأشيع في سوريا (Patrono, 2019, Angiolillo et al., 2022).

أهمية البحث وأهدافه:

أهمية البحث:

أدى الإنتاج الفائض للأدوية، تعدّد الشركات الدوائية، عدم الموازنة بين الإنتاج والاستهلاك، عدم التزام المرضى بالأدوية الموصوفة من قبل الأطباء إلى تراكم هذه الأدوية وانتهاء صلاحيتها في وقت لاحق. لذلك من الضروري التطرّق إلى مشكلة انتهاء صلاحية الأدوية وما ينجم عنها من خسارات مادية ومشاكل بيئية بسبب الإلتلاف الخاطيء. كما أنه من الضروري إعطاء صورة واقعية عن التغيرات التي تطرأ على الدواء بعد تاريخ انتهاء صلاحيته وإمكانية استخدامه بعد هذا التاريخ. تزداد أهمية هذا البحث باعتبار الأسبرين قليل الثبات حيث يمكن أن يتخرّب بالحلمة إلى حمض الصفصاف بوجود الرطوبة، كما أنّ مضغوطات الأسبرين من أشيع الأدوية المستخدمة في سوريا.

هدف البحث:

مقارنة جودة مضغوطات الأسبرين المنتهية وغير منتهية الصلاحية المتوفرة في السوق المحلية السورية، وذلك بإجراء الاختبارات الفيزيائية والكيميائية المتبعة في مراقبة الجودة مثل الفحوص الخارجية كفحص الشكل، العنونة، الانحلال، التفتت وتجانس الوحدات الجرعية باستخدام طريقة تحليلية معتمدة من قبل دساتير الأدوية. بالإضافة إلى الكشف عن وجود حمض الصفصاف (منتج التخرّب الرئيسي) في العينات المدروسة وقياس كميته.

طرائق البحث ومواده:

1- المواد والأجهزة المستخدمة:

تم إجراء هذا البحث في معمل ميديكو في محافظة حمص، في الفترة الممتدة بين أيلول وتشرين الثاني 2023.

■ المواد المستخدمة:

أسبرين عياري، حمض صمصاف عياري، فوسفات أحادية البوتاسيوم، هيدروكسيد الصوديوم NaOH، حمض كلور الماء (37%)، كحول ايتيلي 96% وماء مقطر حديثاً.

■ الأجهزة المستخدمة:

ميزان الكتروني حساسيته تساوي 0.0001 غ (Sartorius، ألمانيا)، جهاز قياس الهشاشة (Erweka، ألمانيا)، جهاز قياس القساوة (Digi، الهند)، أجهزة التفقت والانحلال (Erweka، ألمانيا)، مقياس الطيف الضوئي (Shimadzu، اليابان)، جهاز الأمواج فوق الصوتية (Ouos، الصين)، جهاز قياس الرطوبة (Sartorius، ألمانيا) وجهاز الأشعة تحت الحمراء (Shimadzu، اليابان).

■ العينات:

شملت عينات الدراسة مضغوطات ملبّسة معويّاً منتهية وغير منتهية الصلاحية لشركتين دوائيتين مختلفتين (A، B)، تمّ الحصول على العينات التجارية المدروسة من الصيدليات المحليّة في محافظتي حمص واللاذقية وأجريت جميع الاختبارات على العينات المنتهية وغير منتهية الصلاحية. يوضّح الجدول (1) السواغات المصرّح عنها من قبل الشركات، تاريخ الإنتاج وتاريخ انتهاء الصلاحية للعينات المدروسة.

الجدول (1): العينات التجارية المدروسة والسواغات الداخلة في صياغتها.

الشكل الصيدلاني (التركيز ملغ)	الشركة	الرمز*	العمر المتبقي/المنقضي من عمر الدواء عند الاختبار	تاريخ الإنتاج	تاريخ انتهاء الصلاحية	السواغات
مضغوطات ملبّسة معويّاً (81)	A	An	+ 2 سنة	2-2022	2-2025	لم تصرّح عنها الشركة
		Ae	- 3 سنة	5-2017	7-2020	
مضغوطات ملبّسة معويّاً (81)	B	Bn	+ 1 سنة	8-2021	8-2024	ميكروكريستالين سيللوز، نشاء مسبق
		Be1*	- 4 سنة	8-2016	8-2019	الجلتنة، دي بوتيل فتالات، HPMC،
		Be2*	- 7 سنة	10-2014	10-2016	تالك، ثاني أوكسيد التيتان

*: n (non-expired) غير منتهي الصلاحية / e (expired) منتهي الصلاحية.

*Be1: تم الحصول على مضغوطات هذه الطبخة من محافظة اللاذقية.

*Be2: تم الحصول على مضغوطات هذه الطبخة من محافظة حمص.

ملاحظة: يدلّ الرقم بعد إشارة (+) على العمر المتبقي من الدواء، أما الرقم بعد إشارة (-) يدلّ على العمر المنقضي على الدواء بعد تاريخ انتهاء صلاحيته.

2- تحضير السلاسل العيارية:

حُضرت سلسلة عيارية للأسبرين في وسط حمض كلور الماء (0.1 N) بمجال تراكيز (0.00507←0.0304 ملغ/مل) انطلاقاً من المحلول الأم (0.507 ملغ/مل)، كما حُضرت سلسلة عيارية أخرى في وسط وقاء فوسفاتي pH 6.8 بمجال تراكيز (0.0065←0.039 ملغ/مل) انطلاقاً من المحلول الأم (0.65 ملغ/مل).

حُضرت أيضاً سلسلة عيارية لكل من الأسبرين وحمض الصفصاف في وسط ايتانول/ماء (1:1) بمجال تراكيز (0.0397←0.1326 ملغ/مل) انطلاقاً من المحلول الأم (0.6633 ملغ/مل) للأسبرين، وبمجال تراكيز (0.0120←0.0361 ملغ/مل) انطلاقاً من المحلول الأم (0.301 ملغ/مل) لحمض الصفصاف.

3- تحضير العينات التجارية:

حُضِرَت العَيِّنَات التجارِيَّة من أجل اختبار تجانس المحتوى من الأسبرين وفقاً لدستور الأدوية الأمريكي USP، حيث حُلَّت المضغوظات التجارِيَّة ببالون معايرة سعة 50 مل في وسط إيتانول/ماء (1:1)، استُخِدم جهاز الأمواج فوق الصوتية لمدة (10-15) دقيقة لضمان الانحلال الكامل للمضغوظة، رُسِّحَت العينات وتمَّ التمديد بأخذ 1 مل إلى بالون سعة 25 مل وإكمال الحجم بالوسط ذاته حتى خط العيار.

4- الاختبارات المجرأة:

أُجريت جميع الاختبارات وفقاً لدستور الأدوية الأمريكي USP.

4-1 فحص الغلاف الخارجي:

أُجري فحص الغلاف الخارجي الذي يجب أن يحتوي على الاسم التجاري للمنتج، اسم وكمية المادة الفعالة، الشكل الصيدلاني، نوع التلييس في حال كانت ملبسة، تاريخ الإنتاج وتاريخ انتهاء صلاحية الدواء، رقم الطبخة، شروط الحفظ والتخزين، اسم الشركة المصنعة ومكان التصنيع، بالإضافة لاحتواء العبوة على نشرة تعليمات داخلية يُذكر فيها جميع المعلومات التي تخص الدواء بما في ذلك الاستطبابات والتحذيرات.

4-2 الفحص العياني والمظهر الخارجي Appearance and visual inspection:

أُجري اختبار 20 مضغوظة من كل تاريخ انتهاء صلاحية عائد إلى نفس الطبخة الدوائية وفحصها عيانياً حيث ينبغي أن تكون المضغوظات ناعمة، غير متخرّبة، متجانسة في اللون، الشكل والعلامات السطحية. كما تمَّ أيضاً تحديد مظاهر التخرّب الفيزيائي عيانياً من خلال وجود تشققات أو تقّلع أو تصدّع على سطح المضغوظة أو طبقة التلييس، وظهور بقع أو تغيّر في اللون.

4-3 اختبار تجانس الوزن Weight Uniformity:

وُزنت 20 مضغوظة من كل تاريخ انتهاء صلاحية عائد إلى نفس الطبخة الدوائية بشكل إفرادي وذلك بعد اختيارها عشوائياً، ثم حُسب الوزن الوسطي وانحراف وزن كل مضغوظة عن الوزن الوسطي بشكل نسبة مئوية.

4-4 اختبار تجانس المحتوى Content Uniformity:

أُجري هذا الاختبار على 10 مضغوظات من كل تاريخ انتهاء صلاحية عائد إلى نفس الطبخة الدوائية منتقاة بشكل عشوائي. حُسب المتوسط الحسابي للنسب المئوية لمحتوى الأسبرين والانحراف المعياري لها، وحسبت قيمة القبول AV.

4-5 اختبار القساوة Hardness Test:

أُجري هذا الاختبار على 10 مضغوظات من كل تاريخ انتهاء صلاحية عائد إلى نفس الطبخة الدوائية تمّ اعتيائها بشكل عشوائي، ثمّ قيسَت قساوة كل منها بشكل إفرادي باستخدام جهاز القساوة وحُسب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري (Mean ± SD).

4-6 اختبار الهشاشة Friability Test:

يُعبر هذا الاختبار عن الكتلة المفقودة من سطح المضغوظات عند تعريضها للاحتكاك والصدم الميكانيكي، حيث من الضروري أن تكون المضغوظات مقاومة للقوى التي قد تسبّب خسارة لأجزاء منها. بما أن الوزن الإفرادي لمضغوظات الأسبرين أقل من 650 ملغ فقد أُجري الاختبار على عدد من المضغوظات يعادل وزنها 6.5 غ من كل تاريخ انتهاء

صلاحية عائد إلى نفس الطبخة الدوائية. تم وزن المضغوطات على ميزان حسّاس ثم وُضعت في جهاز اختبار الهشاشة الذي يدور 100 دورة بمعدّل 25 دورة/دقيقة لمدة 4 دقائق، بعد انتهاء الاختبار تم وزن المضغوطات ثانية بعد إزالة الغبار عنها باستخدام فرشاة ناعمة وحسبت الهشاشة بنسبة مئوية من الوزن البدئي.

4-7- اختبار محتوى الرطوبة في المضغوطات Moisture content test:

تعدّ نسبة الرطوبة في المضغوطات أمراً هاماً، إذ تؤثر على المواصفات الميكانيكية للمضغوطات (مثل زيادة قساوة المضغوطات) كما تؤثر على ثباتية المادّة الدوائية في حال كانت حسّاسة للرطوبة مثل الأسبرين. أُجري الاختبار باستخدام جهاز قياس الرطوبة وهو عبارة عن مجفّف كهربائي، حيث وُضع عدد من المضغوطات التي تملك نفس تاريخ انتهاء الصلاحية في الجهاز الذي يحوي ميزان داخلي لقياس وزن المضغوطات، أُغلق الجهاز وبدأ بعملية التسخين بحرارة ثابتة 102 درجة مئوية، استمرّ الجهاز بتجفيف العينة حتى ثبات الوزن، توقّف عندها معطياً النسبة المئوية للرطوبة مباشرة.

4-8- اختبار التفتت Disintegration Test:

أجري الاختبار على 6 مضغوطات من كل تاريخ انتهاء صلاحية عائد إلى نفس الطبخة باستخدام جهاز السلة الهزازة (Erweka)، وتم استخدام وسط من حمض كلور الماء (0.1N) لمدة ساعتين ثم استُبدل الوسط بالوقاء الفوسفاتي pH 6.8، وذلك ضمن حمام مائي بدرجة حرارة 37±5 درجة مئوية. سُجل زمن التفتت والذي يُعرّف على أنه الزمن اللازم لخروج كافة أجزاء المضغوطة من المنخل.

4-9- اختبار الانحلال في الزجاج In-vitro dissolution Test:

تمّ دراسة انحلال 6 مضغوطات لكل تاريخ انتهاء صلاحية عائد إلى نفس الطبخة الدوائية في 900 مل من وسط الانحلال المحضّر من حمض كلور الماء تركيز (0.1N) لمدة ساعتين، ثم في وسط الوقاء الفوسفاتي pH 6.8 عند درجة حرارة 37±0.5 درجة مئوية.

تمّ سحب عينات بحجم 10 مل عند فواصل زمنية مختلفة مع التعويض بنفس الحجم من الوسط النقي للمحافظة على حجم ثابت من الوسط، رُشّحت العينات باستخدام مرشاح ميكرونية 0.45 ميكرون. قيست امتصاصيتها بعد التمديد المناسب باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 276 نانومتر في وسط حمض كلور الماء، وطول موجة 265 نانومتر في وسط الوقاء الفوسفاتي. حُسبت النسبة المئوية للكميّات المتحرّرة والمتوسط الحسابي لهذه النسبة وتم تمثيل النتائج بيانياً ورسم منحنيات الانحلال. يوضّح الجدول (2) شروط اختبار الانحلال المتّبعة ومعايير القبول.

الجدول (2): معايير القبول وشروط اختبار الانحلال لمضغوطات الأسبرين

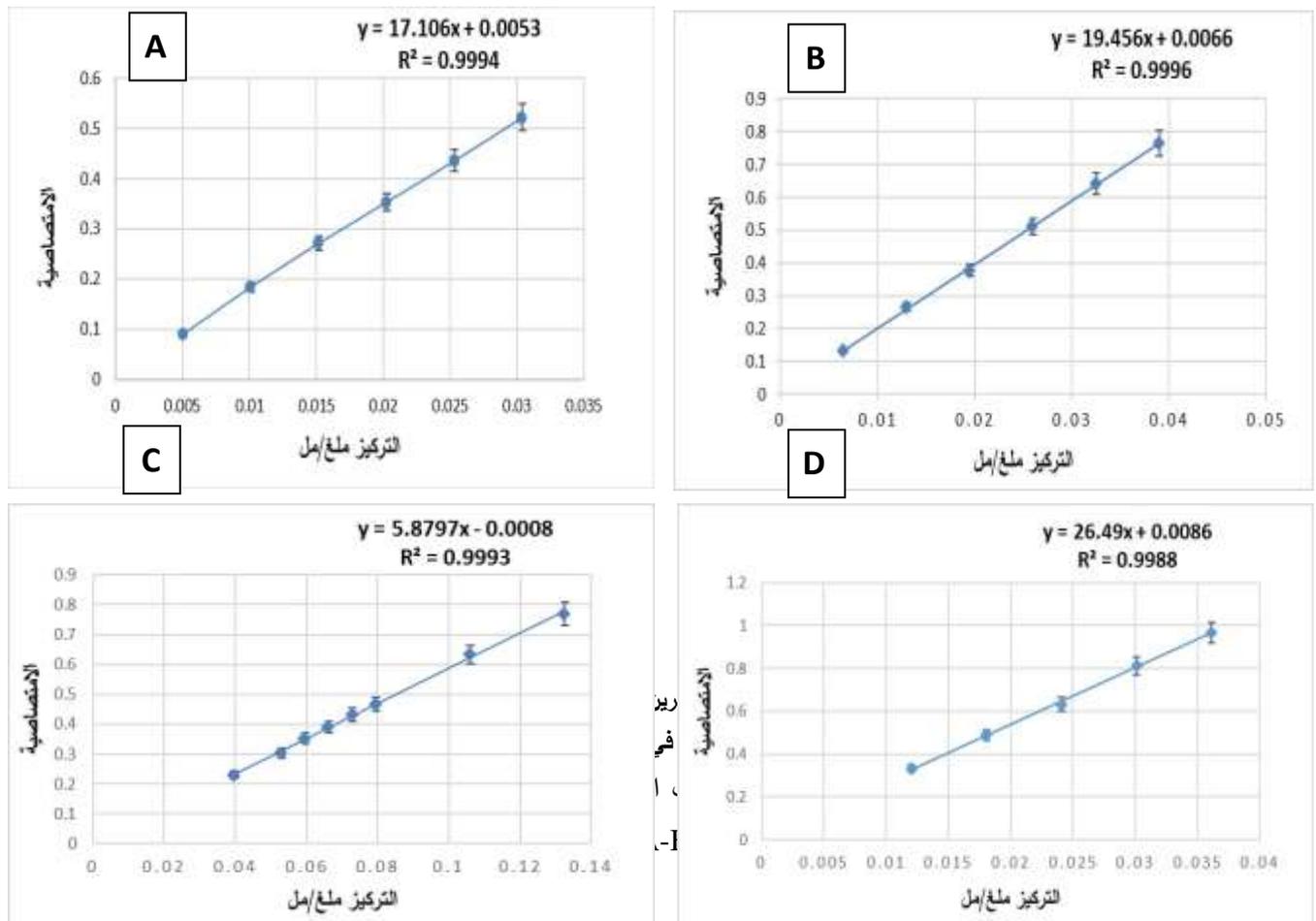
معايير وشروط اختبار الانحلال	
Paddle (Apparatus II)	الجهاز
حمض كلور الماء HCl (0.1N) لمدة ساعتين وقاء فوسفاتي pH 6.8 لمدة 90 دقيقة	وسط الدراسة
100 دورة/دقيقة	سرعة الدوران
الكمية المتحرّرة $\geq 10\%$ في الوسط الحمضي الكمية المتحرّرة $\leq 75\%$ في الوسط الفوسفاتي	معايير القبول الدستورية

النتائج والمناقشة:

حُضرت السلاسل العيارية كما ذُكر سابقاً وتم التحقق من خطية الطريقة التحليلية والحصول على خط مستقيم معادلته:

- في الوسط الحمضي ($y = 17.106x + 0.0053, R^2 = 0.9994$)
- في وسط الوقاء الفوسفاتي ($y = 19.456x + 0.0066, R^2 = 0.9996$)
- في وسط ايتانول/ماء (1:1):
 - الأسبرين ($y = 5.8797x - 0.0008, R^2 = 0.9993$)
 - حمض الصفصاف ($y = 26.49x + 0.0086, R^2 = 0.9988$)

يبين الشكل (1) الخطوط البيانية للسلاسل العيارية للأسبرين عند طول موجة 276 نانومتر في الوسط الحمضي، 265 نانومتر في وسط الوقاء الفوسفاتي و 276 نانومتر في وسط ايتانول/ماء (1:1)، أما بالنسبة لحمض الصفصاف قيست الامتصاصيات عند طول موجة 300 نانومتر في وسط ايتانول/ماء (1:1). حيث كانت السلاسل خطية ضمن مجال القيم المدروسة، وقيم معامل الارتباط قريبة من الـ 1.



يوضح الجدول (3) نتائج مراقبة المستحضرات بالنسبة للغلاف الخارجي ووجود نشرة التعليمات الداخلية

الجدول (3): نتائج فحص الغلاف الخارجي ولصاقة التوسيم.

الشركة	الرمز	نشرة التعليمات	الغلاف الخارجي
A	An	√	√
	Ae		
B	Bn	√	√
	Be1		
	Be2		

تدل إشارة √ على موافقة الشكل الصيدلاني للمتطلب الدستوري

يدلّ الجدول السابق أن كلاً من الشركتين المدروستين وافقت متطلبات الغلاف الخارجي الذي يحمل الاسم التجاري، الاسم العلمي للمادة الفعالة وكميّتها، تاريخ الإنتاج والانتها، رقم الطبخة، شروط الحفظ والتخزين، الشركة المصنّعة وموقعها. كما أن جميع الشركات وافقت الشروط الدستورية ومتطلبات GMP من حيث وجود نشرة التعليمات الداخلية التي تحمل المعلومات الأساسية من إرشادات الاستخدام، مضادات الاستطباب، التحذيرات والآثار الجانبية.

2- المظهر الخارجي والفحص العياني:

أظهرت مضغوطات الأسبرين العائدة إلى الشركة Ae (منتهية الصلاحية منذ 3 سنوات) تجانساً في اللون والمظهر دون وجود أي مظهر من مظاهر التخرّب المذكورة سابقاً. أما المضغوطات العائدة إلى الشركة An (غير منتهية الصلاحية) أبدت طبقة تلبس خشنة بشكل واضح تشبه ما يدعى قشر البرتقال orange peel، قد يعزى ذلك إلى السرعة العالية في تجفيف سائل التلبس قبل انتشاره على السطح أو بسبب اللزوجة العالية لسائل التلبس (Porter, 2021).

أبدت أيضاً مضغوطات الشركة Bn (غير منتهية الصلاحية) وBe2 (التي انتهت صلاحيتها منذ 7 سنوات) طبقة تلبس خشنة لكن غير واضحة تماماً، في حين كانت مضغوطات الشركة Be1 (منتهية الصلاحية منذ 4 سنوات) لامعة ودقيقة مع ظهور دائرة لها حواف في منتصف المضغوطة. يوضّح الشكل (2) جميع الأشكال.



الشكل (2): المظهر الخارجي والفحص العياني لمضغوطات الأسبرين.

3- اختبار تجانس الوزن:

بما أن الوزن الوسطي للمضغوطات منتهية وغير منتهية الصلاحية المدروسة لكلا الشركتين بين 130-324 ملغ فإن الانحراف المسموح به $\pm 7.5\%$ حيث يسمح لمضغوظتين على الأكثر أن تقع خارج هذا الحد دون أن يتجاوز انحراف أي منهما $\pm 15\%$. يوضح الجدول (4) نتائج اختبار تجانس الوزن لجميع العينات المدروسة.

الجدول (4): نتائج اختبار تجانس الوزن للعينات المدروسة.

الشركة	الرمز	الوزن الوسطي لـ 20 مضغوظة (ملغ)	أكبر قيمة للانحراف عن الوزن الوسطي %	أصغر قيمة للانحراف عن الوزن الوسطي %	عدد المضغوظات خارج المجال
A	An	200.155	5.218	-6.372	0
	Ae	172.125	2.948	-3.907	0
B	Bn	232.63	4.414	-4.870	0
	Be1	230.3	3.994	-2.475	0
	Be2	231.235	4.455	-3.503	0

كانت جميع المضغوظات المدروسة منتهية وغير منتهية الصلاحية مقبولة دستورياً من حيث تجانس الوزن حيث لم تتجاوز أي منها قيمة الانحراف النسبي المسموحة، مما يدل على عدم ظهور أي اختلاف في وزن المضغوظة بعد انتهاء صلاحيتها.

4- اختبار تجانس المحتوى:

تم حساب قيمة الـ AV لكل العينات المدروسة ووضّحت النتائج في الجدول (5).

الجدول (5): نتائج اختبار تجانس المحتوى وقيم الـ AV للعينات المدروسة.

الشركة	الرمز	$\bar{X}(\%)$	M	SD	AV	النتيجة
A	An	98.86	98.86	4.21	10.10	مقبول
	Ae	102.57	101.5	4.49	11.84	مقبول
B	Bn	101.9	101.5	4.48	11.19	مقبول
	Be1	90.8	98.5	3.22	15.5	غير مقبول
	Be2	98.32	98.5	2.35	5.82	مقبول

نلاحظ من الجدول عدم اختلاف نتائج المحتوى لمضغوظات الأسبرين العائدة إلى الشركة (A) منتهية الصلاحية منذ 3 سنوات (Ae) بالمقارنة مع غير منتهية الصلاحية (An) وحققت جميعها المتطلب الدستوري من حيث تجانس المحتوى، حيث كانت جميع القيم ضمن المجال 95-105% وقيمة AV لكل منها أقل من 15. أما بالنسبة إلى الشركة B، كانت المضغوظات غير منتهية الصلاحية (Bn) مقبولة دستورياً من حيث تجانس المحتوى إذ كانت جميع القيم ضمن المجال 95-105% وقيمة AV لها أقل من 15. في حين كانت قيمة AV للمضغوظات (Be1) منتهية الصلاحية منذ 4 سنوات أكبر من 15، لذلك توجب حسب الدستور إعادة الاختبار على 20 مضغوظة أخرى وحساب قيمة AV لـ 30 مضغوظة وكانت النتيجة غير مقبولة دستورياً حيث كانت قيمة AV الجديدة أيضاً أكبر من 15 علماً أن مضغوظات هذه الشركة تمّ شراؤها من محافظة اللاذقية. أما مضغوظات (Be2) منتهية

الصلاحية منذ 7 سنوات والتي تم الحصول عليها من محافظة حمص كانت مقبولة دستورياً من حيث تجانس المحتوى ولم تختلف نتائج المحتوى مع المضغوطات غير منتهية الصلاحية (Bn).
 قد تعود قيمة AV المرتفعة لمضغوطات (Be1) إلى انخفاض المحتوى من الأسبرين، وقد يُعزى هذا الانخفاض إلى تخرب الأسبرين (حلمهة) وتحوله إلى حمض الصفصاف.
 من المعروف أن الأسبرين مادة حساسة للرطوبة يمكن أن تتحلل إلى حمض الصفصاف الذي يُعدّ شائبة شائعة في الاصطناع لذلك كان لا بدّ من قياس تركيزه في مضغوطات الأسبرين المدروسة (Kamal et al., 2020).
 يُقبل وجود حمض الصفصاف بتركيز 3% على الأكثر من محتوى المضغوطة وذلك وفقاً للدستور الأمريكي USP.
 أُدرجت نتائج المحتوى من حمض الصفصاف في الجدول (6).

الجدول (6): نتائج المحتوى من حمض الصفصاف في مضغوطات الأسبرين.

الشركة	الطبخة	\bar{X} (%)	النتيجة
A	An	13.01	غير مقبول
	Ae	12.07	غير مقبول
B	Bn	2.82	مقبول
	Be1	12.34	غير مقبول
	Be2	2.52	مقبول

يظهر الجدول أن مضغوطات (Bn) غير منتهية الصلاحية و (Be2) منتهية الصلاحية منذ 7 سنوات احتوت كمية من حمض الصفصاف مقبولة دستورياً، أما مضغوطات الطبخة (Be1) منتهية الصلاحية منذ 4 سنوات وجميع مضغوطات الشركة A (غير منتهية الصلاحية An و منتهية الصلاحية Ae) احتوت على نسبة عالية من حمض الصفصاف غير مقبولة دستورياً (أكبر من 3%).

يدل كل من الجدولين السابقين (الجدول 5 والجدول 6) أن المحتوى العالي لحمض الصفصاف في مضغوطات (Be1) منتهية الصلاحية منذ 4 سنوات والتي تم شراؤها من محافظة اللاذقية قد يعود إلى تخرب الأسبرين الذي انخفض تركيزه والذي فسّر انخفاضه بحلمهته إلى حمض الصفصاف. قد تعود هذه الحلمهة إلى تعرضه إلى رطوبة عالية لفترة زمنية طويلة خاصة بعد انتهاء صلاحيته ولا سيما أن المضغوطات العائدة إلى نفس الشركة والتي تم شراؤها من محافظة حمص (Be2) منتهية الصلاحية منذ 7 سنوات كانت مقبولة دستورياً من حيث تجانس المحتوى ومن حيث تركيز حمض الصفصاف.

يتوافق الانخفاض في محتوى الأسبرين وزيادة تركيز حمض الصفصاف مع دراسة أُجريت في السودان حيث دُرِس محتوى الأسبرين وحمض الصفصاف في مضغوطات عائدة إلى شركات مختلفة مسوّقة في مقاطعتين مختلفتين من حيث الرطوبة والحرارة. أظهرت الدراسة انخفاض محتوى الأسبرين في المضغوطات الموجودة في المنطقة الأعلى رطوبة وذلك بسبب حلمهته إلى حمض الصفصاف الذي ارتفعت نسبته في هذه المضغوطات (Osman et al., 2020).

تمّ قياس محتوى الرطوبة في مضغوطات الأسبرين ولا سيما أنّ بعضها تمتّع باللمس الدبق وأنّ الأسبرين يمكن أن يتحلل إلى حمض الصفصاف بوجود الرطوبة، أُدرجت النتائج في الجدول (7).

الجدول (7): نتائج اختبار محتوى الرطوبة في مضغوطات الأسبرين.

المحتوى %	الرمز	الشركة
3.73	An	A
0.06	Ae	
0.04	Bn	B
3.22	Be1	
0.06	Be2	

نلاحظ من الجدول أن محتوى الرطوبة الأعلى يعود إلى المضغوطات (An) رغم عدم انتهاء صلاحيتها وهذا يتوافق مع نتائج محتواها من حمض الصفصاف، كما يتوافق مع نتائج اختبار القساوة لهذه الطبخة حيث أظهرت المضغوطات صفة اللدونة العالية الناتجة عن محتوى رطوبة عالٍ كما سيمرّ معنا في الفقرة 5 (فقرة اختبار القساوة). نلاحظ أيضاً أن مضغوطات (Be1) منتهية الصلاحية منذ 4 سنوات والتي تمّ شراؤها من محافظة اللاذقية تتمتع بمحتوى رطوبة عالٍ بالمقارنة مع كل من المضغوطات العائدة إلى نفس الشركة الدوائية غير منتهية الصلاحية (Bn) ومنتهية الصلاحية منذ 7 سنوات (Be2) التي تمّ شراؤها من محافظة حمص، يتوافق ذلك أيضاً مع نتائج المحتوى العالي من حمض الصفصاف في مضغوطات (Be1).

5- اختبار القساوة:

يظهر الجدول (8) نتائج اختبار القساوة لجميع الطبخات المدروسة بشكل متوسط حسابي \pm انحراف معياري.

الجدول (8): نتائج اختبار القساوة للعينات المدروسة.

متوسط القساوة (kp) (n=10) المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري	الرمز	الشركة
0.348 \pm 49.075	An	A
0.621 \pm 8.959	Ae	
0.301 \pm 8.806	Bn	B
1.254 \pm 7.677	Be1	
0.674 \pm 8.97	Be2	

كانت قيم القساوة لجميع المضغوطات المدروسة منتهية وغير منتهية الصلاحية أعلى من 4 كيلو بوند مما يدلّ على قدرة المضغوطات على تحمل عمليات التعبئة، النقل والشحن. تعدّ القساوة العالية صفة جيدة بشرط ألا تؤثر على زمن التفتت والانحلال.

تدلّ نتائج اختبار القساوة أن جميع مضغوطات الأسبرين حافظت على قساوتها بعد انتهاء صلاحيتها إلا أنّ مضغوطات الشركة A غير منتهية الصلاحية (An) أبدت قساوة عالية، قد يعود ذلك إلى زيادة كمية العوامل الرابطة المستخدمة، المزقات، قوة الضغط المطبقة أثناء التصنيع وزمن المزج (Hadinugroho et al., 2023, Marais et al., 2003). من الجدير بالذكر أن هذه المضغوطات أظهرت لدونة واضحة في فحص القساوة، يتوافق ذلك مع الرطوبة العالية لمضغوطات هذه الشركة كما ذكر سابقاً في فقرة قياس محتوى الرطوبة. يبيّن الشكل (3) مظهر مضغوطات (An) غير منتهية الصلاحية بعد إجراء فحص القساوة.



الشكل (3): مظهر مضغوطات الأسبرين العائدة إلى الشركة An بعد إجراء فحص القساوة.

6- اختبار الهشاشة:

تراوحت قيم الهشاشة للمضغوطات المدروسة بين 0-0.001 % وبالتالي تعتبر مقبولة من الناحية الدستورية لأن الخسارة في الوزن كانت من أقل من 1%، بالتالي لم يؤثر انتهاء صلاحية الدواء على اختبار الهشاشة.

7- اختبار التفتت:

قاومت جميع المضغوطات المدروسة الوسط الحمضي 0.1N إذ لم يبدي أي منها تفتتاً في هذا الوسط لمدة ساعتين، حيث أن جميعها مضغوطات ملبسة معويّاً. يظهر الجدول (9) نتائج اختبار التفتت للعينات المدروسة في وسط الوقاء الفوسفاتي.

الجدول (9): نتائج اختبار التفتت للعينات المدروسة في وسط الوقاء الفوسفاتي.

الشركة	الرمز	زمن التفتت بشكل كامل (دقيقة)	النتيجة
A	An	-	مرفوض
	Ae	15.58	مقبول
B	Bn	8.46	مقبول
	Be1	12.36	مقبول
	Be2	19.44	مقبول

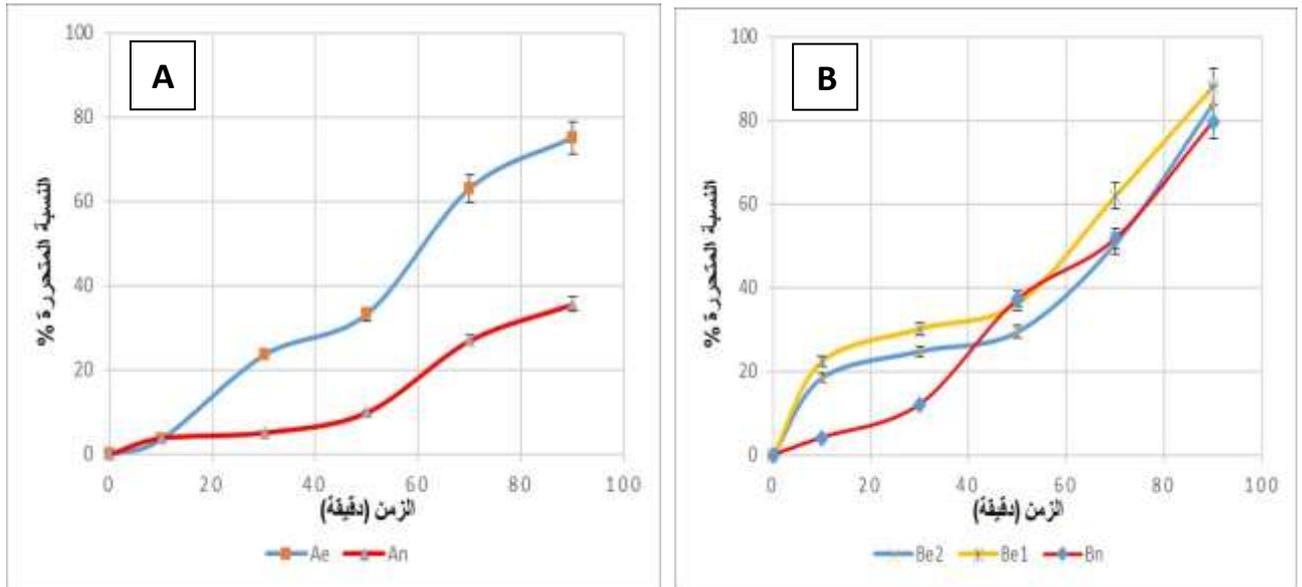
نلاحظ من الجدول عدم اختلاف نتائج اختبار التفتت لمضغوطات الأسبرين العائدة إلى الشركة B بعد انتهاء صلاحيتها (Be1 و Be2) وذلك بالمقارنة مع المضغوطات غير منتهية الصلاحية (Bn)، حيث تفتت جميع المضغوطات خلال 30 دقيقة. كما يُظهر الجدول زيادة زمن التفتت في مضغوطات الشركة B بزيادة عمر الدواء، قد يعزى ذلك إلى زيادة القوة اللاصقة (الرابطة) للعامل الرابط مع مكونات الصياغة الأخرى مما يجعلها صعبة التفتت (Allen and Ansel, 2013).

أما بالنسبة إلى الشركة A تفتت المضغوطات منتهية الصلاحية منذ 3 سنوات (Ae) خلال 30 دقيقة، في حين فشلت المضغوطات غير منتهية الصلاحية (An) العائدة إلى نفس الشركة الدوائية في اختبار التفتت، حيث لم تفتت خلال الزمن المسموح دستورياً. من الجدير بالذكر أنه تمّ متابعة الاختبار حتى الدقيقة 45 ومع ذلك لم تفتت هذه المضغوطات. قد يعزى ذلك إلى احتواء مضغوطات هذه الشركة على كمية كبيرة من المزلقات الكارهة للماء (شمعات المغنيزيوم، حمض الشمع، زيت معدني) (Paul and Sun, 2018, Zarpipi et al., 2020)، أو زيادة كمية العامل

الرابط مثل الهيروميلوز مما يزيد من زمن التفتت وبالعودة إلى اختبار المساواة كانت مضغوطات هذه الطبخة هي الأعلى قساوة (Paudel et al., 2014).

8- اختبار الانحلال في الزجاج:

تم دراسة سلوك الانحلال لمضغوطات الشركات A و B منتهية وغير منتهية الصلاحية ، ويحدد الدستور الأمريكي أنه يجب أن يتحرر 75% من المادة الفعالة على الأقل في الوسط الفوسفاتي خلال 90 دقيقة. تم رسم منحنيات الانحلال (نسبة الدواء المنحلة بدلالة الزمن) (الشكل 4).



الشكل (4): منحنيات الانحلال لمضغوطات الشركة (A) والشركة (B).

يظهر الشكل أن مضغوطات الشركة (B) حررت النسبة المئوية الدستورية 75% خلال 87 دقيقة (Bn غير منتهية الصلاحية)، 76 دقيقة (Be1 منتهية الصلاحية منذ 4 سنوات)، و 85 دقيقة (Be2 منتهية الصلاحية منذ 7 سنوات)، وبذلك لم تختلف نتائج اختبار الانحلال لمضغوطات الشركة B بعد انتهاء صلاحيتها بالمقارنة مع المضغوطات غير منتهية الصلاحية وحقت جميعها المتطلب الدستوري.

أما بالنسبة إلى الشركة (A)، حقت المضغوطات (Ae) المتطلب الدستوري رغم أنها منتهية الصلاحية منذ 3 سنوات، في حين فشلت المضغوطات (An) غير منتهية الصلاحية في اختبار الانحلال، حيث لم يتحرر سوى 35% من محتواها خلال زمن الاختبار، وتجدر الإشارة إلى أنه تم متابعة الاختبار لمدة نصف ساعة إضافية ومع ذلك لم تتحرر النسبة الدستورية المطلوبة، تتسجم هذه النتيجة مع نتائج اختبار التفتت لهذه الطبخة والتي فشلت أيضاً في التفتت خلال زمن الاختبار، قد يعود ذلك للأسباب نفسها التي تم تفسيرها في الفقرة السابقة (اختبار التفتت).

الاستنتاجات التوصيات:

الاستنتاجات:

تمت مقارنة جودة مضغوطات الأسبرين المصنعة محلياً منتهية وغير منتهية الصلاحية، وتم استخدام مقياس الطيف الضوئي في اختبارات مراقبة الجودة (تجانس وحدات جرعية، اختبار الانحلال).
 حققت جميع العينات غير منتهية الصلاحية (An، Bn) ومنتهية الصلاحية (Ae، Be1، Be2) الفحوص المتعلقة بالغلاف الخارجي. تحقق الفحص العياني لجميع الشركات باستثناء الطبخات (An) غير منتهية الصلاحية التي أبدت طبقة تلبس خشنة بشكل واضح، و (Be1) منتهية الصلاحية التي كانت لامعة ودقيقة.
 حققت جميع العينات غير منتهية الصلاحية ومنتهية الصلاحية المتطلب الدستوري في اختبار تجانس الوزن، اختبار المساواة، اختبار الهشاشة، اختبار النفث، واختبار الانحلال، باستثناء المضغوطات العائدة إلى الطبخة (An) التي تمتعت بالمساواة العالية وفشلت في اختباري النفث والانحلال رغم أنها غير منتهية الصلاحية.
 حققت جميع مضغوطات الأسبرين منتهية الصلاحية وغير منتهية الصلاحية المتطلب الدستوري في اختبار تجانس المحتوى، باستثناء الطبخة (Be1) منتهية الصلاحية التي انخفض محتواها من الأسبرين واحتوت على نسبة عالية غير مقبولة من حمض الصفصاف. احتوت أيضاً جميع مضغوطات الشركة (A) منتهية وغير منتهية الصلاحية على نسبة عالية وغير مقبولة دستورياً من حمض الصفصاف.

التوصيات:

- ◀ ضرورة التوعية بضرورة حفظ الأدوية في أماكن مناسبة بعيداً عن الرطوبة ومصادر الضوء والحرارة، لضمان ثبات الدواء ضمن فترة الصلاحية المحددة.
- ◀ لفت نظر الشركات الدوائية إلى إعادة النظر في تحديد تاريخ الصلاحية للأدوية الحاوية للأسبرين حيث أظهرت نتائجنا عدم اختلاف نتائج الاختبارات بين المضغوطات منتهية الصلاحية مع تلك التي لاتزال ضمن فترة الصلاحية رغم أن إحدى الشركات كانت منتهية الصلاحية منذ 7 سنوات.
- ◀ دراسة تأثير الرطوبة الساحلية على ثبات المستحضرات الحاوية على الأسبرين.

Reference

- ABBOOD, A. 2017. Stability-indicating HPLC method for pentoxifylline assay in pharmaceutical dosage forms. *Tishreen University Journal-Medical Sciences Series*, 39.
- ABBOOD, A., IBRAHIM, W. & FADEL, H. 2015. Study the Effect of Storage Conditions on Doxycycline Release from Hard Gelatin Capsules. *Tishreen University Journal-Medical Sciences Series*, 37.
- ABBOOD, A. & LAYKA, R. 2017. Weight and content uniformity Study of captopril half-tablets. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 10, 1621-1626.
- ALHAMAD, H., PATEL, N. & DONYAI, P. 2020. Towards medicines reuse: a narrative review of the different therapeutic classes and dosage forms of medication waste in different countries. *Pharmacy*, 8, 230.
- ALLEN, L. & ANSEL, H. C. 2013. *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*, Lippincott Williams & Wilkins.

- ALNAHAS, F., YEBOAH, P., FLIEDEL, L., ABDIN, A. Y. & ALHARETH, K. 2020. Expired medication: Societal, regulatory and ethical aspects of a wasted opportunity. *International journal of environmental research and public health*, 17, 787.
- ANGIOLILLO, D. J., PRATS, J., DELIARGYRIS, E. N., SCHNEIDER, D. J., SCHEIMAN, J., KIMMELSTIEL, C., STEG, P. G., ALBERTS, M., ROSENGART, T. & MEHRAN, R. 2022. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of a novel phospholipid aspirin formulation. *Clinical Pharmacokinetics*, 61, 465-479.
- BRION, G. & BUNKERS, L. 2021. Expiration Dating And National Drug Code Rules.
- ELTAIB, L., ALANAZI, S. A. & ALI, S. E. 2020. Practices and attitudes concerning expiration date, unused, and expired medication disposal.
- GHAELI, P. 2014. Drugs Expiration Date Dilemma! *Journal of Pharmaceutical Care*, 1-2.
- GUL, A., NAZISH, S., SABIR, S., NAZISH, H. & MASOOD, T. 2016. Expired drugs-awareness and practices of outdoor patients. *Journal of Rawalpindi Medical Collage Student Supplement*, 20, 45-48.
- HADINUGROHO, W., MARTODIHARDJO, S., FUDHOLI, A., RIYANTO, S. & PRASETYO, J. 2023. Hydroxypropyl methylcellulose as hydrogel matrix and citric acid-lucust bean gum as negative matrix for controlled release tablet. *ACS omega*, 8, 7767-7778.
- ISERSON, K. V. 2021. Should We Use Expired Drugs When Necessary? *The Journal of Emergency Medicine*, 60, 669-673.
- KAMAL, A. H., MARIE, A. A. & HAMMAD, S. F. 2020. Stability indicating RP-HPLC method for simultaneous determination of omeprazole and aspirin in the presence of salicylic acid as degradation product. *Microchemical Journal*, 152, 104350.
- MARAIS, A. F., SONG, M. & DE VILLIERS, M. M. 2003. Effect of compression force, humidity and disintegrant concentration on the disintegration and dissolution of directly compressed furosemide tablets using croscarmellose sodium as disintegrant. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2, 125-135.
- MOLHEM, M. & ABBOOD, A. 2023. Quality control of some products containing iron available in the local market. *Tishreen University Journal-Medical Sciences Series*, 45, 419-437.
- OSMAN, N. A., SHANTIER, S. W., ADAM, M. E. & GADKARIEM, E. A. 2020. Q-Absorbance ratio and Chromatographic Method for the Analysis of Aspirin and Salicylic acid. ELIXIR.
- PATRONO, C. 2019. Aspirin. *Platelets*. Elsevier.
- PAUDEL, P., NOORI, H. M., POUDEL, B. K., SHAKYA, S., BHATTA, P. & LAMICHHANE, S. 2014. Influence of different grades and concentrations of hydroxypropyl methyl cellulose on the release of metformin hydrochloride. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 966-980.
- PAUL, S. & SUN, C. C. 2018. Systematic evaluation of common lubricants for optimal use in tablet formulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 117, 118-127.
- PORTER, S. C. 2021. Coating of pharmaceutical dosage forms. *Remington*. Elsevier.
- SARLA, G. S. 2019. Efficacy and disposal of drugs after the expiry date. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*, 31, 431-434.
- SHARMA, S., SHARMA, A., MOE, H. W., KHANAPURE, A. & MOHAN, P. 2022. A study to investigate the chemical potency, physical stability, and efficacy of analgesic agents over a period of two years post their expiry date. *medical journal armed forces india*, 78, S194-S200.

- SWAROOP, A. P. & VARUN, D. 2011. A glimpse on expiry date of pharmaceutical dosage forms. *PHARMANEST: An International Journal of Advances In Pharmaceutical Sciences*, 2, 423-33.
- TULL, K. 2018. Drug expiry standards in developing countries.
- TUMWINE, Y., KUTYABAMI, P., ODOI, R. A. & KALYANGO, J. N. 2010 . Availability and expiry of essential medicines and supplies during the 'pull' and 'push' drug acquisition systems in a rural Ugandan hospital. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 9.
- ZARMP, P., FLANAGAN, T., MEEHAN, E., MANN, J. & FOTAKI, N. 2020 .Impact of magnesium stearate presence and variability on drug apparent solubility based on drug physicochemical properties. *The AAPS journal*, 22, 1-18.
- ZILKER, M., SÖRGEL, F. & HOLZGRABE, U. 2019. A systematic review of the stability of finished pharmaceutical products and drug substances beyond their labeled expiry dates. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 166, 222-235.

