المستحضرات العينية, الأنفية والأذنية

المحاضرة الثامنة

المستحضرات العينية

Ocular Dosage Forms

هي محضرات عقيمة ، معادلة لتوتر السائل الدمعي العيني ، مخصصة للاضطرابات العينية الموضعية.

تستخدم لعلاج:

- ♥ الالتهابات الجرثومية (التهاب الأجفان والقرنية والملتحمة).
- ♥ المخدرات الموضعية.
- ♥ مقبضات وموسعات الحدقة.
- ♥ مضادات العفونة والفطريات.
- ♥ ارتفاع ضغط العين (الغلوكوما).
- ♥ بعض العلاج الهرموني(الكورتيزونات....).

الأشكال الجرعية العينية:

هناك عدة أشكال جرعية عينية ، فيمكن أن تتواجد بشكل محاليل أو معلقات أو مراهم أو جل أو محاليل حقنية

محاليل(الأغلب)	معلقات	مراهم	جل	محلول حقني
مائية فقط معادلة للتوتر السائل الدمعي	بشرط :أبعاد المساحيق المعلقة أقل من 10ميكرمتر لكي لاتسبب تخريشا سبب استخدامها: عندما نواجه مشكلة في ثباتية المادة الفعالة مثل: الستيروئيدات (الكورتيزون)	بهدف زيادة فترة التماس بين الدواء والعين المصابة	لزيادة فترة التماس بين الدواء والعين المصابة (الجل أكثر لزوجة من المرهم)	للحالات الخطيرة جدا وتحتاج لخبير محترف

ميزات العلاج العيني advantages :

1- التأثير الدوائي: أعظمي [لأننا نعالج موضعياً في مكان الإصابة فقط فيكون توافر الدواء وامتصاص أعلى منه فيما لو أعطي فموياً]

2- الآثار الجانبية: تكون أقل مايمكن<لا تكاد تذكر> [لأن العلاج موضعي]

3- الاستعمال: تطبيق الدواء العيني سهلاً وخاصة مع التدريب

مساوئ العلاج العيني disadvantages:

كمية الدواء	كمية الدواء المتبقية في مكان التأثير قليلة جداً بسبب انسياب السائل الدمعي بشكل غزير عند تطبيق أي شيء على العين وكأنه جسم غريب دخل للعين ومن مهمة السائل الدمعي إخراجه وبسبب حركة العين المستمرة 20 - 15مرة في الدقيقة
زمن بقاء الدواء (فترة التماس)	فترة التماس بين الدواء المطبق والعين المصابة قليلة جداً أي معدل امتصاص ليس بكبير مثال: قطرة pilocarpine تزال بالسائل الدمعي المتجدد بعد دقيقتين فقط من التطبيق فيمتص 1٪ من الجرعة المطبقة
تكرار الجرعات	تكرر الجرعة المطبقة كل ساعتين لـ 4 ساعات أي تواتر الجرعات كبير وذلك للحصول على الفائدة العلاجية المرجوة ⇐ قد ينجم عن التكراراستياء المريض ورفضه الالتزام بالنظام العلاجي مما قد يقلل سرعة الشفاء.
بعض الآثار الجانبية	• ألم • تخريش • تشويش مؤقت للرؤيا (نظرا لارتفاع لزوجتها في المراهم) ⇐ سبب هذه الأعراض: أن المحضرات العينية تحضر بتراكيز عالية جداً من المواد الفعالة.
العقامة	العقامة هي شرط أساسي ويتطلب شروط خاصة ومعدات خاصة

العقامة في المحضرات العينية:

مسالة العقامة تعتبر شرط أساسي فالعين من الأعضاء النبيلة لأن تطبيق محضرات غير عقيمة في معالجة العين تؤدي إلى:

- إصابات عينية بالعضويات الدقيقة التي قد تسبب العمى وأخطرها: عصيات القيح الأزرق bacilli pyocyanique والمكورات العنقودية الذهبية Staphylococcus aureus

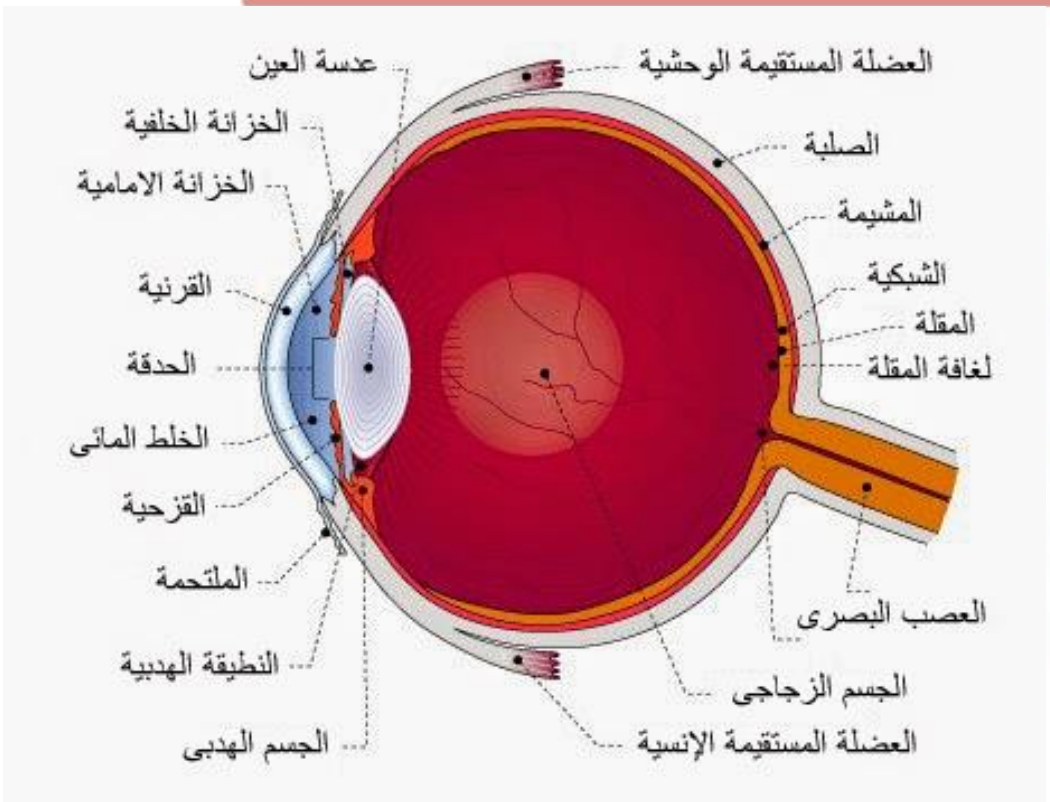
مراحل التحضير :

أولا:تحضير كامل الشكل الصيدلاني

ثانيا: تعقيم بأساليب خاصة 121◦c بالأتوكليف أو بالترشيح (فلترة) filtration تسمح بوجود مواد صلبة في الماء المقطر بنسبة 0.001% أي 1mg/100ml

- الماء المعتمد هو الماء المقطر

موجز تشريحي للعين والطبقات التي تتدخل في الإعطاء الدوائي العيني:



1- الملتحمة conjunctiva

2- القرنية cornea

3- السائل الدمعي lacrimal fluid

أولاً: الملتحمة Conjunctiva :

❖ مساحة سطحها كبير 218 cm

❖ تحتفظ بالسائل الدمعي لذلك تحافظ على رطوبة العين

❖ خواصها: 1- نفوذة permeability للمواد الدوائية (أكثر نفوذية من القرنية)

2- ذات طبيعة مخاطية غنية بالأوعية الدموية واللمفاوية.

ثانياً: القرنية Cornea :

هي 3 طبقات على الترتيب من الخارج إلى الداخل:

1- الظهارية الشحمية (الخارجية) Epithelium:

هي عدة طبقات دهنية غنية بالدسم Rich lipid

2- المائية (السراة): Stroma (Central region) :

من النسج الضامة وهي طبقة مائية غنية بالكولاجين وخلايا أخرى

keratocytes ، فقيرة بالدسم Poor lipid

3- الطبقة (البطانية) Endothelium :

هي طبقة واحدة دهنية شحمية.

خواص القرنية:

- القرنية غير موعاة (خالية من الأوعية الدموية) (Non- vascular)
- شحنة القرنية (سالبة)
- القرنية هي التي ستتحكم بشكل رئيسي بنفوذ الدواء عبر العين وبشكل خصوصي الطبقة الظهارية منها؛نظرا لطبقتها الدسمة الغالبة

شرط الدواء المار عبر القرنية:

أن يكون ذواب بالدسم و ذواب بالماء (ثنائي الميل *amphiphilic*)وذو وزن جزيئي منخفض.

العوامل المؤثرة على نفوذة الدواء عبر طبقات العين:

A. الضغط الحلولي

B. درجة الـ PH

C. تركيز المادة الفعالة

D. اللزوجة

ثالثاً: الضغط الحلولي والسائل الدمعي (lacrimal fluid):

- سائل عضوي يفرز من الغدة الدمعية العينية.
- درجة PH للسائل الدمعي 7.4 (وهي درجة ثابتة).
- يحوي على حموض عضوية ضعيفة وبروتينات متنوعة تمكنه من تعديل PH الصيغ الدوائية العينية
- له قدرة على تعديل PH الصيغ العينية بشرط أن تكون (غير موقاة – أو موقاة بوقاء ضعيف).
- له درجة انجماد 0.52
- له ضغط حلولي معادل للضغط الحلولي لمحلول NaCl بتركيز 0,9 ٪
- يتجدد السائل الدمعي بمقدار 1ميكرولتر في الدقيقة

نعلم أن PH السائل الدمعي 7.4 ولكن غالباً لايمكن لمُحَضِر المستحضر العيني أن يضمن التحضير في PH مساوية ل 7.4 ، لأنه يتوجب عليه أن يأخذ بعين الاعتبار ثباتية وحفظ وانحلال المادة الدوائية .... فإذا ما الحل !!

أولا : يقدم المُحضِر بتأمين PH المناسبة للثبات والحفظ (أثناء التخزين) ولا ينسى أن يحافظ على سلامة العين أي لا يحضر في PH تؤذي العين أو تخرشها أو تؤلمها

والجانب الآخر أن القدرة الدارئة الذاتية للسائل الدمعي: يستطيع من خلالها أن يتبدل بشكل سريع قيمة PH المحلول المقطر ضمن العين لكي لايؤذيها لكن بشرطين :

1 – أن يكون PH المحلول بين 4,5 و 11,5

2- أن يكون المحلول غير موقى أو موقى بوقاء ضعيف

☺ أفضل الوقاءات المستخدمة ويختار بحسب ثبات وفعالية المادة الفعالة:

	البورات	الفوسفات
PH الموافقة	8	5.8 - 8

⇐ دور ال PH في امتصاص الدواء عبر طبقات العين:

الملتحمة: نفوذة لمعظم المواد الدوائية

القرنية: يعبر الدواء عبر القرنية حسب :

- ألفته للدسم والماء (يجب أن يكون ثنائي الميل ذواب بالماء والدسم)
- وزنه الجزيئي
- تشرده :

1- في الطبقة الظهارية الخارجية والداخلية البطانية :

يمتص الشكل غير المتشرد <لأنهما من طبقة شحمية>

2- في الطبقة الوسطى المائية:

يمتص الشكل المتشرد <من طبقة محبة للماء>

PH الوسط هو المسؤولة عن تشرد الدواء ورحلته عبر طبقات القرنية

مثال: **مادة ذات طبيعة قلويدية (مثل الفيزوستغمين الأتروبين)**

PH	(PH=5) وسط حمضي تشكيل الملح (صفصافات الفيزوستغمين سلفات الأتروبين)
نسبة التشرد	99٪منها متشردة (قلوي يتشرد في وسط حمضي)
الثبات	أفضل ثبات <حفظ> يكمن في : عدم التخرب / عدم التحلمه / عدم ترسب
الامتصاص	قليل جداً (أقل امتصاصاً لأن الشكل المتشرد لا يمتص عبر طبقات القرنية الشحمية)
دور السائل الدمعي (حل ذاتي)	يصل للسائل الدمعي فيقوم بقدرته الدرائة بتعديل PH القطور بحيث يزداد الامتصاص (يرفع الـ PH) فيصبح الشكل الغالب هو غير المتشرد وهو الشكل الممتص

❁ المواد التي قد تحويها المستحضرات العينية:

- ❖ رافعات اللزوجة
- ❖ المواد الحافظة
- ❖ مضادات الأكسدة
- ❖ خافضات التوتر السطحي (العوامل الفعالة على السطح)

1- اللزوجة

اللزوجة المناسبة	لا تتجاوز 50 سنتبواز مناسبة لـ : • الفعالية تضمن فترة تماس جيدة جدا • سهولة التطبيق وعدم الإنسياب • عدم انسداد القناة الدمعية
أسباب رفع لزوجة المحضر العيني	• سهولة التطبيق • زيادة فترة التماس مع العين • زيادة التأثير الدوائي ففي المحضرات العينية : يفيد رفع اللزوجة في ثبات المعلق لأنه يقلل من سرعة ترسب الأجزاء الصلبة المعلقة.

شروط رافعات اللزوجة المستخدمة	شروط المادة الرافعة للزوجة : 1- سهلة الترشيح Easily filtered 2- سهلة التعقيم Easily sterilized 3- متوافقة مع كل مكونات الصيغة compatible 4- جيدة التحمل من قبل العين
أمثلة على رافعات اللزوجة	مشتقات السللوز مثل: • هيدروكسيد بروبيل ميتيل السللوز HPMC 0.45 -1 (w/w٪) • بولي فينيل الكحول 3 -0.25 (w/w٪) • بولي أكريليك أسيد (الكاربوبول)

2- المواد الحافظة

سبب إستخدام المادة الحافظة يمكن في أن المستحضرات العينية صممت بحيث تكون متعددة الجرعة أي لا تستخدم مرة واحدة وإنما نستخدمها بشكل دوري متكرر فلابد من إضافة المادة الحافظة للحفاظ على عقامة المستحضر.

ولا تكون المادة الحافظة فعالة إلا إذا كانت PH القطور تجعلها بشكل غير متشرد(الممتص)

۞ اطواد الحافظة الشائعة:

- ♥ أملاح الأمونيوم الرباعية
- ♥ مشتقات الزئبق العضوية
- ♥ البارابينات
- ♥ الأغوال العضوية

كلور البنزالكونيوم Benzalconium chloride :

ملح أمونيوم رابعي – موجب الشحنة cationic ، ذو طيف جرثومي واسع جداً – شائع في المحاليل والمعلقات العينية

التراكيز المستخدمة منه : 1- 0.002 – 0.2 % W/V

2- 0.01 % W/V

مشاكله : • قاومته بعض الجراثيم(جرثومة الزائفة الزنجارية التي قد تصيب العين)

• لا يستخدم في القطورات ذات PH أقل من 5

وذلك لأن كلور البنزلكونيوم أساس (لاحتوائه على N) يتشرد في وسط حمضي ويصبح غير ممتص عبر غشاء الجرثومة فلن يؤدي دوره.

بنزاثونيوم كلوريد Benzethonium chloride

ملح أمونيوم رابعي موجب الشحنة أقل فعالية مضادة للجراثيم من البنزالكونيوم.

تراكيزه : 0.01 – 0.02 (%W/V)

مركبات الزئبق العضوية Organic mercurial :

مواد حافظة مضادة للجراثيم تحوي على معدن الزئبق mercury .

أمثلتها وتراكيزها : 1- فينيل الزئبق 0.002-0.001 (W/V٪)

2- نترات فينيل الزئبق 0.002 (W/V٪)

3- تيومرسال 0.001 – 0.004 (W/V٪)

مشكلتها : استعمال المحاليل العينية الحاوية على مركبات الزئبق لفترات طويلة قد تؤدي لترسب الزئبق على عدسة العين ويمكن أن تسبب العمى لذلك لا نختارها إلا عند فقد البديل.

الباراريينات Parabens (مشتقات بارا هيدروكسي بنزوئيك واستراته) :

هو عبارة عن خليط Mixture من ميتيل برابين وبروبيل برابين ، تستخدم بشكل مزيج لتحسين طيف التأثير.

تركيزه : 0.2% (W/W%)

مشاكلها :

- سببت بعض حوادث التحسس والتخريش والتهيج مما حد من استخدامها
- لوحظ نقص فعاليتها في المحضرات الحاوية على بوليميرات محبة للماء فعندما زدنا تركيزها سببت تخريش

الأغوال العضوية Organic alcohol :

أنواعها : 1- فينيل إيتيل الكحول

2- كلوروبوتانول تركيزه عالي 0.5 (W/V٪)

مشاكل الكلوروبوتانول:

- هو مادة طيارة لا تعبأ إلا في زجاج
- في القطورات ذات PH عالية وسط قلوي يتحرر Cl ويسبب تخريش
- بزيادة الحرارة يزداد تشكل HCL ويسبب تخريش
- لا يستخدم في القطورات التي يجب تعقيمها بالحرارة لأنه يتخرب بالحرارة بسهولة

3- مضادات الأكسدة

قد تضاف للمحاليل والمعلقات العينية

أهمها : ميتابيسولفيت الصوديوم Sodium meta-bisulfate بتركيز 0.3%

4- خافضات التوتر السطحي

مهمتها	تراكيزها	الأنواع المستخدمة	الأنواع الممنوع استخدامها
•يساعد على امتزاج المحلول مع السائل الدمعي •يساعد على انتشار المحلول على سطح القرنية •يزيد من على تماسه مع القرنية •ازدياد نفوذية المادة الدوائية •فعالية مضادة للجراثيم	يفضل أن تضاف بتراكيز ضئيلة جدا فلا تسبب تخريشirritancy أو سمية toxity	• غير المتشردة غير المشحونة non ionic • موجبة الشحنة • كلور البنزالكونيوم • التوين	سالبة الشحنة anionic

✿طريقة تحضير المحضرات الصيدلانية العينية:

هناك عدة طرق يمكن من خلالها تحضير هذه المحضرات وهي :

1. <u>طريقة الأولى (مع حرارة) :</u>
   - تحضر بشروط نظيفة under clean conditions
   - نعقم بدرجة حرارة 121 (أتوكليف) sterilization by autoclaving
2. <u>طريقة الثانية (بدون حرارة) :</u>
   - تستخدم هذه الطريقة للمواد التي تتخرب بالحرارة Production under aseptic conditions (للمواد الحساسة للحرارة) / وللقطورات المحضرة بشكل معلقات
   - نقوم بالتحضير باستخدام كل شيئ عقيم (سواغات ـ مواد فعالة ـ عبوات ـ أغطية) فنحصل على منتج نهائي عقيم.
3. <u>طريقة الثالثة (بدون حرارة مع مراشح) :</u>
   - تستخدم هذه الطريقة للمواد التي تتخرب بالحرارة
   - نحضر <u>بشروط نظيفة</u>
   - نعقم بمراشح ميكرونية ذات مسام بعدها 0,22 ميكرومتر

تأثير القطورات على اختيار طريقة التعقيم:

Drug المادة الدوائية	Temperature (C)	PH	Half - life
Atropine	121	6.8	1 hour
	121	5	60 h
	25	6.8	2 years
	25	5	130 years
Pilocarpine	121	6.8	34 minutes
	121	5	24 hours
	25	6.8	66 days
	2.5	5	Several years

نلاحظ من الجدول السابق:

أن الأتروبين والبيلوكاربين في PH=5 كان العمر النصفي لهما أكبر ما يمكن

نستنتج أن(PH=5) أفضل PH للثبات الأعظمي (عدم التخرب وعدم التحلمه وعدم الترسب)

ونلاحظ أن : الدرجة 25 C هي المناسبة للثبات (درجة حرارة الغرفة)

نستنتج طريقة التعقيم : بالمراشح الميكرونية (0.22) ميكرومتر ودون استخدام الأتوكليف

المراهم العينية Ophthalmic Ointments :

تعتبر استطبابات الاصابات العينية كافة تماما كاستطبابات القطورات ، ونميز خصائص المراهم العينية بالجدول التالي :

ميزاتها	• تحقيق فترة تماس أطول بين المادة الدوائية ومكان الاصابة مقارنة مع القطورات وذلك بفضل لزوجتها المرتفعة نسبيا وعدد الجرعات اقل • تحقق صفة العقامة
عيوبها	السواغات الواجب استخدامها في المراهم من طبيعة دسمة شحمية greasiness وعند تطبيقها تسبب: تشويش مؤقت للرؤيا blurring of vision
تطبيقها	يفضل مساء (قبل النوم) لتفادي الأثر المزعج للتشويش الذي تسببه
طريقة تحضيرها	1-تمزج السواغات الدسمة المطلوبة في وعاء مغلق 2 -تستخدم الحرارة وتكون بهدفين الصهر والتعقيم مع التحريك والمجانسة كهربائيا 3-نحضر المادة الفعالة بالتركيز المطلوب وبشكل عقيم (عقيمة قبل إضافتها للمزيج) 4-تصب المادة الفعالة العقيمة للمزيج وتجانس 5-تعبأ المراهم في تيوبات خاصة عقيمة

الأسس المرهمية Ointment bases :

هي السواغات الدسمة الشحمية greasy excipient ، والتي هي أساس تحضير المراهم العينية وغالبا ماتكون طبيعية المنشأ ، والتي نميز منها عدة أنواع :

1. فحوم هيدروجينية Hydrocarbon bases :

هي سلاسل فحمية (كربونية)هيدروجينية لها هيكل أساسي مشترك يميزها لكن تختلف عن بعضها البعض بالقوام ، مصدرها الأساسي (النفط) ← أثناء تجزئته وتصفيته تنتج هذه الأسس ذات اللون الأصفر وهي المستخدمة في المراهم العينية.

قد تعالج هذه الأسس بمواد كيميائية مبيضة لتصبح بيضاء اللون لاستخدامات أخرى غير المراهم العينية

مثل : فازلين (البارافين) (petrolatum)

- زيت الفازلين
- شمع الفازلين (الذي نستخدمه في البيت)
- شمع البرافين الطري soft

2. سواغ دسم لكنه يمتص الماء Non – emulsified adsorption bases :

هي أقل دسامة من الفحوم الهيدروجينية ، يحوي على زمرة COOH فهو قادرعلى الادمصاص (استيعاب الماء بشكل كبير)

- يسمى اللانولين المحب للماء hydrophilic
- اللانولين هو 75٪ استرات لحموض دسمة أليفاتية طويلة السلسلة
- يسمى اللانولين أساس مرهم زيتي دسم

وإن كان قادرا على ادمصاص الماء فلا أسميه أساس مائي :/

أمثلة : أهمها اللانولين lanolin (شحم الصوف) : وهو السواغ المرهمي الأنسب على الإطلاق لأنه ذو طبيعة تشبه إلى حد كبير المفرزات الدهنية الطبيعية في الجسم مما يجعله ذو قدرة عالية على النفوذية عبر الجلد.

3. السواغ ذات قوام [جيل] Aqueous gels :

تطبيقاتها العلاجية: **1- علاج جفاف الملتحمة(مرطب)**

2 -علاج الغلوكوما

- لأن الجيل شفاف يكون أقل تشويش للرؤيا
- وننوه أن السواغات المرهمية ذات القوام الجيلي محبة للماء بشكل أكبر من الزيت

مضادات الأكسدة المستخدمة في المراهم :

تختلف مضادات الأكسدة المستخدمة في المراهم حسب محبة السواغ المستخدم للماء أم للزيت.

السواغات الدسمة [الأغلب]	Butylated Hydroxytoluene BHT Butylated Hydroxyanisole BHA
السواغ المحب للماء أكثر [الجيل =الكاربوبول]	Sodium meta-bisulfate Sodium sulfite

الصيغ الأنفية Nasal formulation :

هي الصيغ الصيدلانية المائية التي تطبق ضمن تجويف الأنف حيث يجب أن تكون بمجال PH (5.5 - 6.5) حصراً

كما يجب أن تكون معادلة للتوتر لكي لا تسبب تخريش لخلايا المخاطية الأنفية

⚙ مزاياها :

- أنها لاتشترط العقامة.
- لزوجتها منخفضة لتسهيل عملية الرذ أو التقطير.
- المحل المستخدم الوحيد هو الماء والمحلات المحبة للماء.

حيث أن استخدام مسواغ زيتي سيؤدي لإيقاف ولإعاقة حركة الأهداب الأنفية وقد يوقفها وهي المنقي الأساسي لهواء الشهيق

الهدف من السواغات المضافة :

1- لحل المادة الفعالة ولها دور الترطيب أيضاً مثل الغليسرين.

2- عامل حافظ.

3- رافعات لزوجة لزيادة فترة تماس المادة الدوائية مع التجويف الأنفي.

الأشكال الصيدلانية المحضرة :

- جميعها محاليل (قطورات / بخاخات)

ملاحظة : تعتبر البخاخات أقل لزوجة لتسهيل عملية الرذ

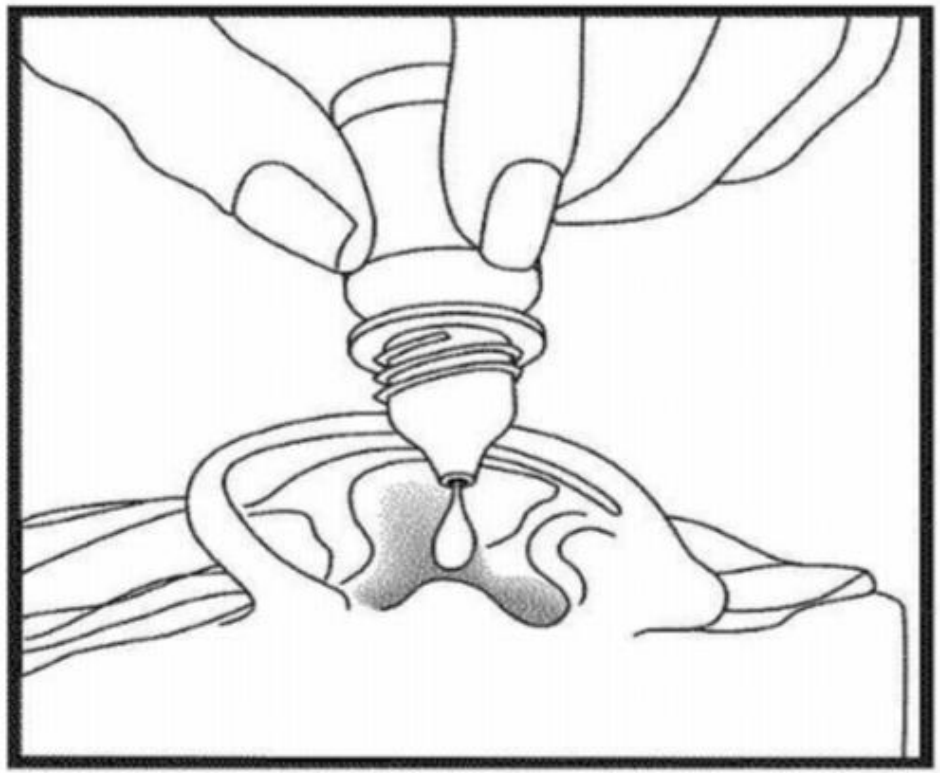
ملاحظات ☺:

- ♣ الصيغ الأنفية مائية فقط.
- ♣ الصيغ الأنفية لاتحوي وقاء لأنه يسبب التخريش.
- ♣ غالب استخدام الصيغ الأنفية موضعياً .
- ♣ وقد تستخدم الصيغ الأنفية للعلاج الجهازي كعلاج :

السكري الكاذب insipidus diabetes / الشقيقة migraine / سرطان البروستات / التدخين smoking (أدوية تحوي النيكوتين مما يضمن وصوله للدم لكن بتراكيز مضبوطة عبر الدواء "بخاخ" وليس عبر السيجارة).

- ♣ مضادات الأكسدة والعوامل الحافظة (تماما كتلك المستخدمة في القطورات العينية)

الصيغ الأذنية Otic formulation:



صيغ صيدلانية تطبق ضمن تجاويف الأذن ، ومن صفاتها:

- أنها لا تشترط صفة العقامة
- قد تكون مائية aqueous أو زيتية Oily
  - زيت معدني : بارافين أو نباتي فول سوداني
  - غير مائية: لكنها ممزوجة بالماء miscible مثل: الغليسرول "الغليسرين" / بروبلين غليكول

وهذا النوع يستخدم علاجياً مع مضادات الالتهاب حيث يساعد على امتصاص الماء الموجود في مكان الالتهاب فيخفف التورم والألم.

♥ استطباب الصيغ الأذنية :

- مسكن ألم Anasthetics مثل:(benzocain)
- مضاد حيوي مثل : (poly mixin bisulphate) <كلورامينيكول>
- ستيروئيدات :مثل:(,hydrocortision)(prednisolone)
- حال للصملاخ المتجمد والمتجمع ((soften ear wax))
- مطري لشمع الأذن مثل:carbomide peroxide

♥ الأشكال الصيدلانية المحضرة :

أشكالها متنوعة: معلقات / مراهم / محاليل