المحضرات العينية
Eye formulations

الصيدلانيات 3

أهداف المقرر

1- تعليم ومقارنة الطرق المتبعة من الناحية النظرية والعملية باستعمال دستاتير الأودية العالمية المعتمدة في تحضير
2- تقييم و مراقبة المحضرات العينية (القطورات المعلقات المستحلبات المراهم الغسولات)
2- تركيب ومقارنة المحاليل الحقنية بأنواعها المختلفة وطرق التعقيم المختلفة.
3- تصنيع المحاليل المعادلة للتوتر السطحي والضغط الحلولي لهذه المحاليل والسواغات المستخدمة في ذلك
-4 دراسة و تصميم الحلالات الهوائية والجسيمات الشحمية (الليبوزومات)، والكريات المكرومترية والنانومترية.

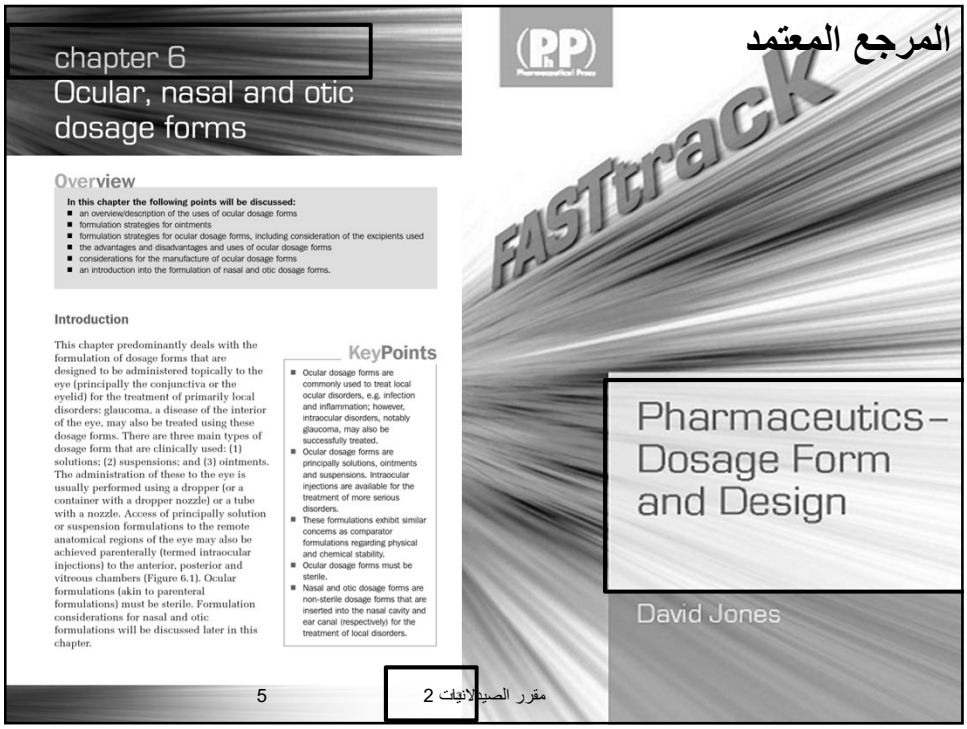
مقرر الصيدلانيات 2 3

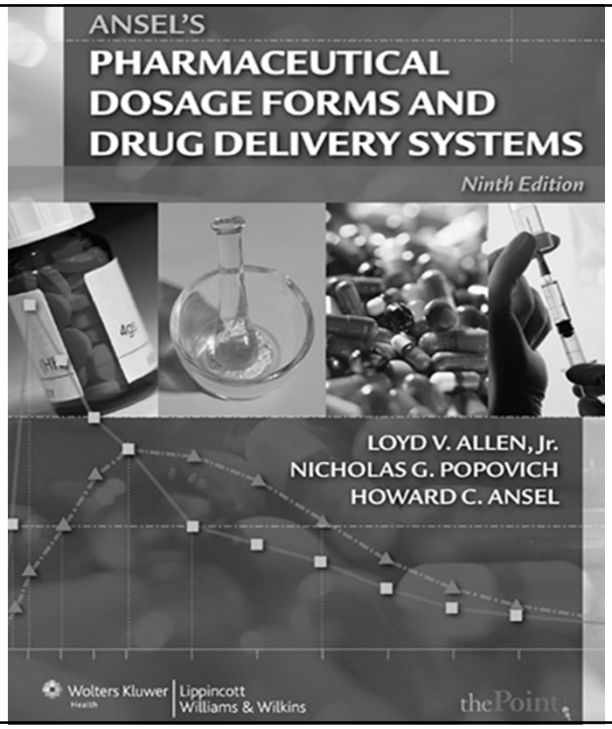
محتوى المقرر

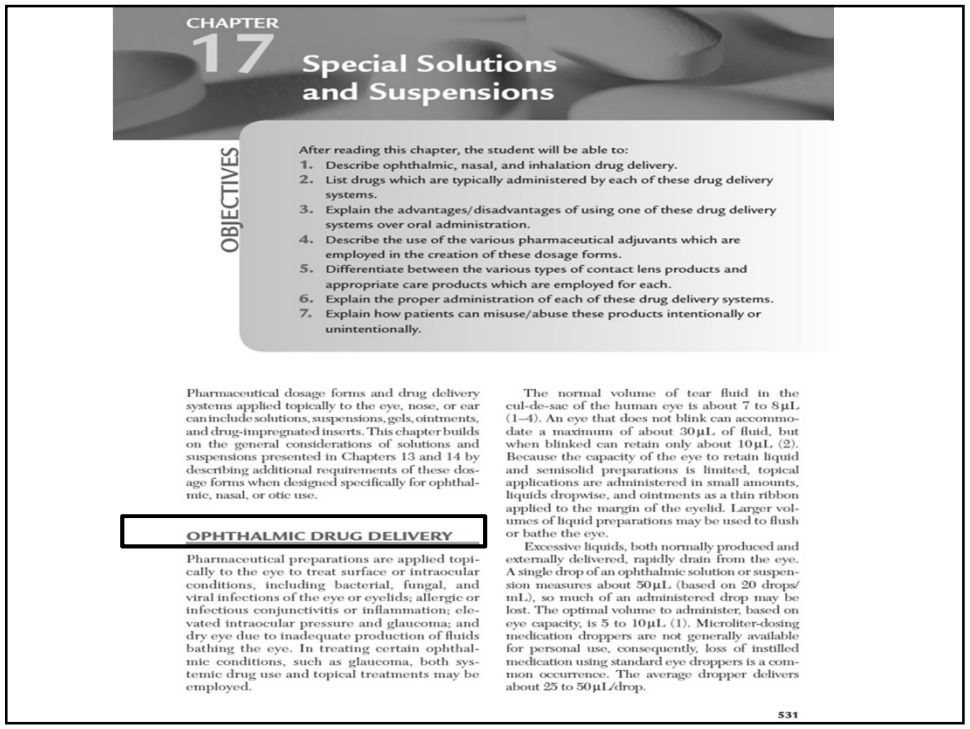
النظري:
- الأشكال الجرعية العقيمة
1-المحضرات العينية Ophthalmic preparation:
البنية التشريحية للعين و أشكال التطبيق العيني و التوافر الحيوي للدواء المطبق عينياً
- خصائص المستحضرات العينية و المضافات
- تحضير القطورات العينية (ضبط الحلولية و درجة الحموضة و الحلولية
- تحضير المراهم العينية (إختار السواغ و التعقيم)
- تحضير الغسولات
- العدسات اللاصقة أنواعها و طرق العناية بها و سوائل الحفظ و التنظيف
2- المستحضرات الزرقية Parenteral preparations:
- أشكال تطبيق المستحضرات الحقنية
- مزايا كل طريق من طرق التطبيق
- مزايا المستحضرات الحقنية
- السواغات المائية و الزيتية
- المواد المضافة (الحافظة و معادلة التوتر و ضبط درجة الحوضة)
-العبوات المستخدمة
- وطرق تعقيمها ومراقبتها لضمات جودتها والعوامل المؤثرة على فعاليتها والعبوات المستخدمة والعوامل المؤثرة على ثبات المستحضر ضمن هذه العبوات.
3- المستحضرات البيولوجية :
- تعريف: اللقاحات, منتجات التأشيب الوراثي, مشتقات الدم, المشابهات الحيوية
- التحضير - المواد المضافة - المراقبة

2- الجمل المبعثرة Dispersed Systems:
- الهلامات والعجائن (الطلاءات) Gels and Magmas
- الحلالات الهوائية Aerosols.
- الجسيمات الشحمية Liposomes.
- الكريات المكرومترية والنانومترية Micrometer and Nanometer beads .

العملي:
1- مقدمة و تعريف بالمستحضرات العينية
2- طرق التعقيم و النقاوة و إختيار درجة الحموضة المناسبة
3- معادلة التوتر السطحي و طرق حسابه
4- متابعة في طرق حساب التوتر السطحي و تحضير قطرة الفيزوستغمين و البلوكاربين
5- مذاكرة أولى
6- العوامل الحافظة و مضادات الأكسدة و تحضير قطرة الأتروبين
7- إستخدام رافعات اللزوجة و تحضير قطرة الفلوروميتازون و الديكساميتازون
8- الغسول العيني و الدمع الصناعي و تحضير قطرة التيملول
9- المستحضرات الحقنية و الزرقية و تحضير محلول الإدرينالين الحقني
10- تحضير التيامين هيدروكلوريد و فيتامين c
11- مذاكرة ثانية
12- المحلات و المحلات المساعدة و الفيالات و تحضير البروجسترون الحقني
13- تحضير الليبوزوم


chapter 6
Ocular, nasal and otic dosage forms
Overview
In this chapter the following points will be discussed:
an overview/description of the uses of ocular dosage forms
formulation strategies for ointments
formulation strategies for ocular dosage forms, including consideration of the excipients used
the advantages and disadvantages and uses of ocular dosage forms
considerations for the manufacture of ocular dosage forms
an introduction into the formulation of nasal and otic dosage forms.
Introduction
This chapter predominantly deals with the formulation of dosage forms that are designed to be administered topically to the eye (principally the conjunctiva or the eyelid) for the treatment of primarily local disorders; glaucoma, a disease of the interior of the eye, may also be treated using these dosage forms. There are three main types of dosage form that are clinically used: (1) solutions; (2) suspensions; and (3) ointments. The administration of these to the eye is usually performed using a dropper (or a container with a dropper nozzle) or a tube with a nozzle. Access of principally solution or suspension formulations to the remote anatomical regions of the eye may also be achieved parenterally (termed intraocular injections) to the anterior, posterior and vitreous chambers (Figure 6.1). Ocular formulations (akin to parenteral formulations) must be sterile. Formulation considerations for nasal and otic formulations will be discussed later in this chapter.
KeyPoints
Ocular dosage forms are commonly used to treat local ocular disorders, e.g. infection and inflammation; however, intraocular disorders, notably glaucoma, may also be successfully treated.
Ocular dosage forms are principally solutions, ointments and suspensions. Intraocular injections are available for the treatment of more serious disorders.
These formulations exhibit similar concerns as comparator formulations regarding physical and chemical stability.
Ocular dosage forms must be sterile.
Nasal and otic dosage forms are non-sterile dosage forms that are inserted into the nasal cavity and ear canal (respectively) for the treatment of local disorders.
5
مقرر الصيدلانيات 2
المرجع المعتمد
FASTtrack
Pharmaceutics – Dosage Form and Design
David Jones


ANSEL'S
PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS
Ninth Edition
LOYD V. ALLEN, Jr.
NICHOLAS G. POPOVICH
HOWARD C. ANSEL
Wolters Kluwer Health
Lippincott Williams & Wilkins
thePoint



CHAPTER 17

Special Solutions and Suspensions

OBJECTIVES

After reading this chapter, the student will be able to:

1. Describe ophthalmic, nasal, and inhalation drug delivery.
2. List drugs which are typically administered by each of these drug delivery systems.
3. Explain the advantages/disadvantages of using one of these drug delivery systems over oral administration.
4. Describe the use of the various pharmaceutical adjuvants which are employed in the creation of these dosage forms.
5. Differentiate between the various types of contact lens products and appropriate care products which are employed for each.
6. Explain the proper administration of each of these drug delivery systems.
7. Explain how patients can misuse/abuse these products intentionally or unintentionally.

Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems applied topically to the eye, nose, or ear can include solutions, suspensions, gels, ointments, and drug-impregnated inserts. This chapter builds on the general considerations of solutions and suspensions presented in Chapters 13 and 14 by describing additional requirements of these dosage forms when designed specifically for ophthalmic, nasal, or otic use.

OPHTHALMIC DRUG DELIVERY

Pharmaceutical preparations are applied topically to the eye to treat surface or intraocular conditions, including bacterial, fungal, and viral infections of the eye or eyelids; allergic or infectious conjunctivitis or inflammation; elevated intraocular pressure and glaucoma; and dry eye due to inadequate production of fluids bathing the eye. In treating certain ophthalmic conditions, such as glaucoma, both systemic drug use and topical treatments may be employed.

The normal volume of tear fluid in the cul-de-sac of the human eye is about 7 to 8 μL (1–4). An eye that does not blink can accommodate a maximum of about 30 μL of fluid, but when blinked can retain only about 10 μL (2). Because the capacity of the eye to retain liquid and semisolid preparations is limited, topical applications are administered in small amounts, liquids dropwise, and ointments as a thin ribbon applied to the margin of the eyelid. Larger volumes of liquid preparations may be used to flush or bathe the eye.

Excessive liquids, both normally produced and externally delivered, rapidly drain from the eye. A single drop of an ophthalmic solution or suspension measures about 50 μL (based on 20 drops/mL), so much of an administered drop may be lost. The optimal volume to administer, based on eye capacity, is 5 to 10 μL (1). Microliter-dosing medication droppers are not generally available for personal use, consequently, loss of instilled medication using standard eye droppers is a common occurrence. The average dropper delivers about 25 to 50 μL/drop.

531

القسم الأول:

1. الضغط الحلولي
2. تعريف المحضرات العينية و انواعها واستخدامها
3. بنية العين التشريحية
4. طرق تحضير
5. خواص المحضرات العينية (السائلة و نصف الصلبة)

تحضير محاليل معادلة للضغط الحلولي

Preparation of Isotonic Solutions

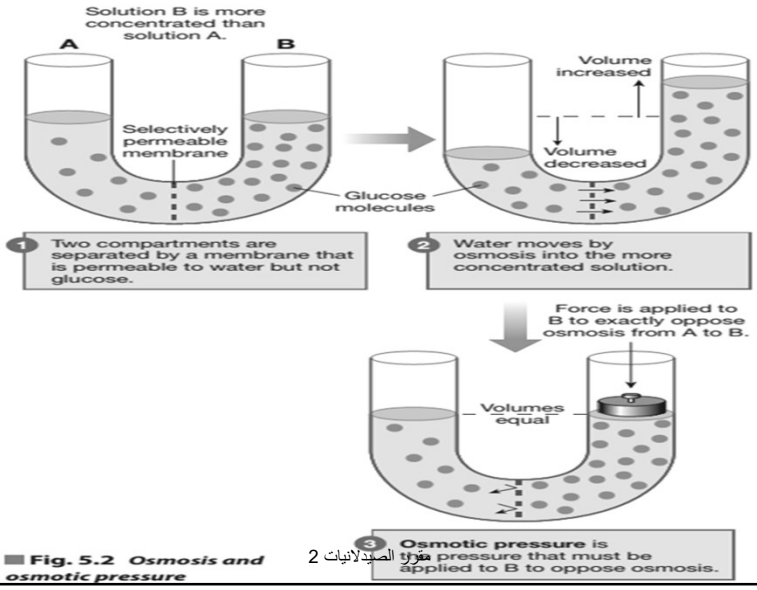
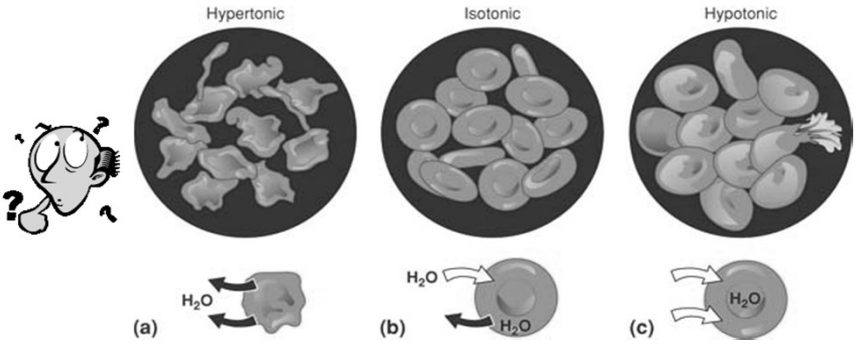


Fig. 5.2 *Osmosis and osmotic pressure*

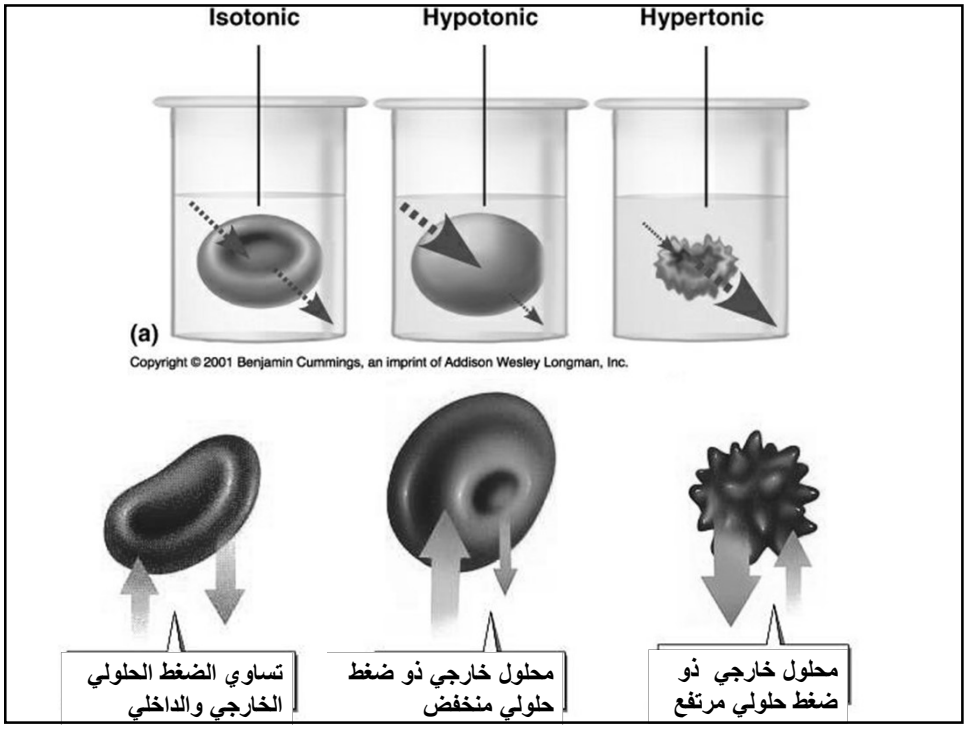
الضغط الحلولي وانخفاض درجة الانجماد

- هما **ثابتتان فيزيائيتان ترتبط إحداهما بالأخرى.**
- يتناسب مع **عدد الجزيئات أو الشوارد في المحلول,**
- **قياس** انخفاض درجة الانجماد أسهل من قياس الضغط الحلولي لذلك فهو **يستخدم لمعرفة الضغط الحلولي.**

الأشكال الحقنية : ستمتزج مع السائل الخلوي وبالتالي يجب أن يكون لها نفس الضغط الحلولي أي نفس التركيز المولي. وبالنسبة للمحاليل الحقنية الوريدية يجب أن يكون لها ضغط حلولي مساوي للضغط الحلولي لبلازما الدم.



ملح الطعام (Nacl) بتركيز 0.9% = (Isotonic) معادل التوتر
ملح الطعام (Nacl) بتركيز 0.2% = (Hypotonic) منخفض التوتر
ملح الطعام (Nacl) بتركيز 5% = (Hypertonic) مرتفع التوتر



أولاً- محاليل معادلة التوتر (Isotonic) و معادلة الضغط الحلولي (Iso-osmose)

A- – معادلة الضغط الحلولي (Iso-osmose) : المحاليل التي تكون في حالة توازن مع الغشاء الخلوي.

B. محاليل معادلة التوتر (Isotonic) : المحاليل التي تكون في حالة توازن مع غشاء نصف نفوذ (الكريات الحمراء)

ملاحظة : لا يتم اعتماد أي محلول للحقن أو التسريب الوريدي إلا إذا كان معادل للتوتر الدم (Isotonic).

Blood has an osmolarity of approximately 300 mOsmol per liter. Both 0.9% sodium chloride solution and 5% dextrose solution have a similar osmolarity. When a solution has an osmolarity equivalent to that of blood, it is called **isotonic.**

يجب ان يتحقق تعادل التوتر في الأشكال الصيدلانية :

- **القطورات الأنفية**
- **القطورات العينية**
- **المستحضرات الحقنية**

C- العلاقة بين الضغط الحلولي و درجة الانجماد: كلاهما يتعلق بعدد الجزيئات أو الشوارد في المحلول

المحضرات العينية :

الأشكال الصيدلانية المحضرة لمعالجة الأمراض والمشاكل العينية:

1- سائلة (مائية - زيتية) (معلقات أقل من 10 ميكرون)

2- نصف صلبة (مراهم عينية - كريمات) Micronized Powder (5 ميكرون)

3-.....

مواصفاتها

رائقة -عقيمة – معادلة الضغط الحلولي – مضبوطة الـ pH

استخداماتها:

إصابات العين (eye) ومختلف التهابات الأجفانم (lid) والملتحمة (conjunctive) والتهابات القرنية (cornea) و الحمامات أو الغسولات العينية (eye lotions) و محاليل العدسات اللاصقة (contact lent solution)

الأدوية الرئيسية المستعملة في المعالجات العينية:

1- Anti-infectives such as antimicrobial, antyfungals نذكر منها :

- الأملاح المعدنية: كأملاح الفضة والنحاس والتوتياء والزئبق

- الملونات المطهرة : كأزرق الميثيلين

- السلفاميدات: كالبارا أمينوبنزين سلفاميد ;Sulfacetamide Na

-مضادات انتان(خمج) : Streptomycin Penicillin ; Ciprofloxacin ;Gentamicin ; Chloramphenicol

- أملاح الأمونيوم الرباعية : Benzalconium Chloride والستيل بيريدنيوم.

2- المخدرات الموضعية: Tetracaine , Cocaine, Procaine Xylocaine

3- مقبضات الحدقة : Physostigmine - Pilocarpin

4- موسعات الحدقة mydriatics: Atropine (Epinephrine) Homatropene,

5- مقبضات الأوعية: Sinefrene - Adrenaline

خفض الضغط داخل العين(الزرق) Timolol as beta –blockers

6- مضادات الالتهاب الستيروئيدية : الهرمونات الستيروئيدية corticosteroid : نذكر منها: cortisone hydrocortisone delta cortisone ,betamethasone ,dexamethasone

7- الفيتامينات vitamins: A، D، B1،

Advantages

- The application of the therapeutic agents directly to the site of action ensures that the therapeutic agent is available at higher concentrations than may be achieved following oral administration.
- Administration of the therapeutic agent locally ensures that the incidence of side-effects is minimised.
- Following training, the administration of the dosage form locally to the eye may be easily performed by the patient.

Disadvantages

- The retention of the drug at the site of action is relatively poor, due principally to the low tear volume (7 µl for the blinking eye, 30 µl for the non-blinking eye).
- In addition, the retention time of applied solutions on the surface of the eye is poor.
- Ocular formulations are sterile and therefore specialist facilities are required for the manufacture of these dosage forms.
- Local side-effects may be experienced to ocular dosage forms (to either the high concentration of therapeutic agent (≤ 5% w/w) or excipients used in the formulation). Typically pain and irritation are the major side-effects encountered by patients.
- The application of ointment formulations to the eye may result in a temporary blurring of vision.

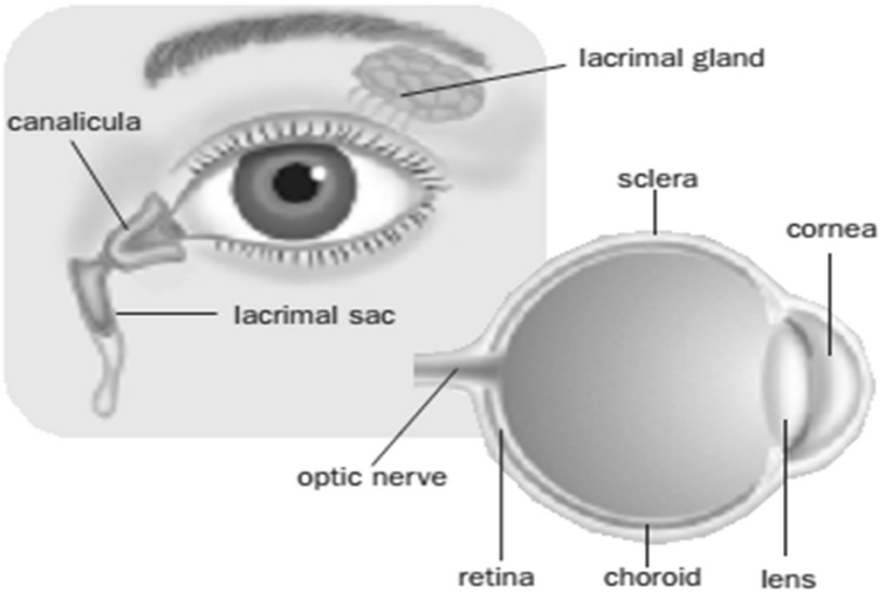
تتكون العين من ثلاث طبقات متوضعة بعضها فوق بعض وهي من الخارج نحو الداخل:
الطبقة الصلبة والطبقة المشيمية والطبقة الشبكية

وتتألف القرنية بدورها من نسيج ظهاري يتكون من ثلاث طبقات: ظهارة خارجية، ونسيج ضام، وظهارة داخلية

الظهارة الخارجية: ذات الطبيعة **المحبة للدسم Lipid**، تتألف من طبقات عدة من الخلايا وتتميز بقدرة كبيرة على التجدد عند تعرضها لإصابة ما. تمرر المواد الذوابة بالدسم

النسيج الضام: ذو الطبيعة **المحبة للماء**، يتكون من صفيحات من الغراء متوضعة بشكل متواز ويمثل حوالي 90% من ثخانة القرنية تمرر المواد الذوابة بالماء water Soluble

الظهارة الداخلية: عبارة عن طبقة وحيدة من الخلايا ذات **طبيعة محبة للدسم** كما هو الحال في الظهارة الخارجية



أقسام القرنية

يغطي السطح الداخلي للجفنين، غشاء مخاطي يسمى **الملتحمة conjunctive ($18Cm_2$)** . وهي غنية جداً بالأوعية الدموية واللمفاوية. وتشكل كامل المنطقة التي تغطيها الملتحمة ما يسمى **بالكيس الملتحمي conjunctival sac،** وهي المنطقة التي تطبق فيها المحضرات العينية بعامة.

إن القرنية والملتحمة هما الطريقتين **الرئيسين** لنفوذ الأدوية المعطاة عن طريق العين

مع ذلك لابد من الإشارة إلى **الغدة الدمعية** التي توجد في **الزاوية الخارجية العلوية** من العين والتي تفرز السائل الدمعي الذي يرطب سطح القرنية باستمرار قبل أن ينساب في القناة الدمعية

Lacrimal fluid الدمع

- Lacrimal fluid is secreted from glands and is located on the surface of the eye.
- The pH of the lacrimal fluid is 7.4 and this fluid possesses a good buffer capacity (due to the presence of carbonic acid, weak organic acids and protein), being able to neutralise *unbuffered* formulations effectively over a wide range of pH values (3.5–10.0).
- Lacrimal fluid is isotonic with blood. Typically ocular aqueous dosage forms are not specifically formulated to be isotonic (0.9% w/w NaCl equivalent) and may be formulated within a range of tonicity values equivalent to between 0.7 and 1.5% w/w NaCl.
- The rate of turnover of lacrimal fluid is approximately 1 µl/min and the blinking frequency in humans is circa 15–20 times per minute. These physiological functions act to remove the therapeutic agent/formulation from the surface of the eye.

25 مقرر الصيدلانيات 2

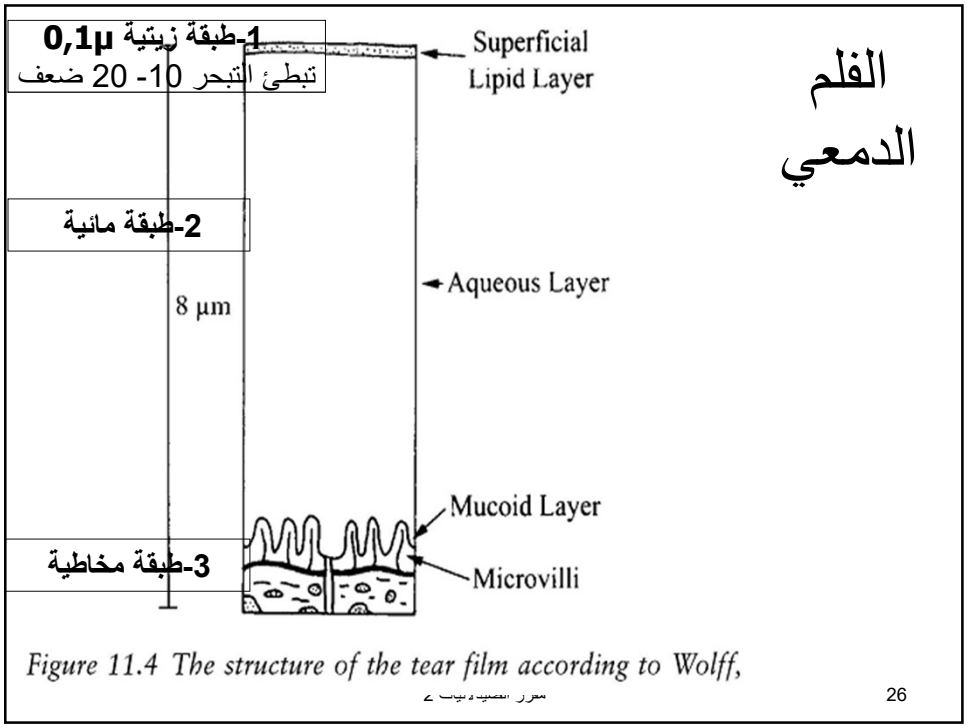


Figure 11.4 The structure of the tear film according to Wolff,

مقرر الصيدلانيات 2 26

تتأثر نفوذية الأدوية عن طرق القرنية والملتحمة بعوامل عدة:

1-اطالة فترة التماس للأدوية مع القرنية يسهل مرورها من هذا الطريق
2-عامل التوزع بين الدسم والماء يؤثر على مرور الدواء عبر القرنية
3- الأدوية المقبضة للأوعية تعيق الامتصاص عن طريق الملتحمة

Most of the dose applied to the eye in the form of **drops** reaches the systemic circulation and **typically** less than **5% acts on ocular tissues**.

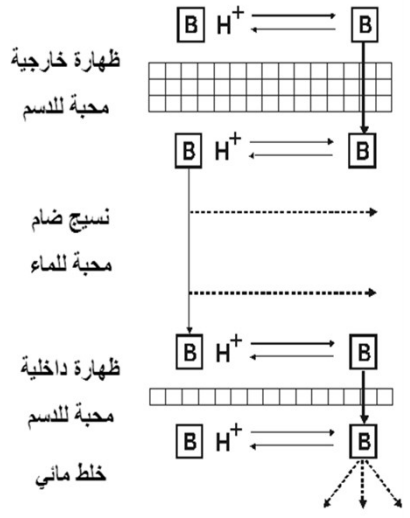
نفوذية المواد الفعالة عبر القرنية

- تتعلق سرعة مرور المواد الدوائية خلال القرنية

- **بدرجة تشردها**
- **بعامل توزعها بين الدسم والماء**

-المرور خلال النسيج الضام للقرنية يكون أسرع بالنسبة للمواد المنحلة في الماء.

أهمية المواد الدوائية ذات الجزيئات ثنائية الميل Amphiphile في حادثة الامتصاص:
القلويات مثلاً تمر من خلال الظهارة الخارجية والظهارة الداخلية للقرنية بشكل أساس حر منحل في الدسم.
وعلى العكس، أملاح هذه القلويات هي التي تنفذ من خلال النسيج الضام



خطط مرور القلويات وأملاحها من خلال طبقات القرنية

1- العوامل المؤثرة في نفوذ الأدوية

1-1- عوامل فيزيولوجية: العوامل التي يمكن أن تسبب إصابة النسيج الظهاري في القرنية وفي الملتحمة:

- تغيرات قيمة الباهاء pH

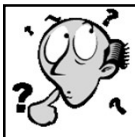
- وجود مواد خافضة للتوتر السطحي أو الاستعمال المتكرر لهذه المواد

- طبيعة بعض السواغات أو المواد الفعالة الموجودة في تركيب المحضر.

-ارتباط بعض الأدوية مع بروتينات السائل الدمعي والقرنية والخلط المائي يمكن أن يؤدي إلى ضياع قسم من فعاليتها.

•اقترح إضافة مثبطات تنافسية للارتباط مع البروتينات كخافضات التوتر السطحي (كلور ستيل بيريدينيوم)

29 مقرر الصيدلانيات 2



1- العوامل المؤثرة في نفوذ الأدوية

1-2- عوامل فيزكيميائية:

1-2-1- الضغط الحلولي

يعادل الضغط الحلولي للســائل الدمعي 0.9% ملح الطعام.

يمكن للعين أن تتحمل بسهولة بين 0.7 و 1.4% ملح الطعام .

تزداد نفوذية القرنية بوجود محاليل منخفضة التوتر بينما لا تؤثر المحاليل مرتفعة التوتر على النفوذية (تتحمل العين المحاليل المرتفعة أكثر من منخفضة الضغط الحلولي)

تحوي العين الوامضة دمع حوالي 7lμ وتتحمل 30 lμ (15-20 ومضة/د)

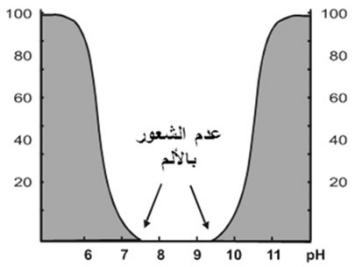
30 مقرر الصيدلانيات 2

1-2-2- قيمة الباهاء (pH adjustment)

•قيمة باهاء pH السائل الدمعي الفيزيولوجية تقارب 7.4

وله قدرة دارئة كوقاء pH 4.5-11.5

بشرط قدرتها الوقائية ضعيفة



لذلك لا توقى المحاليل العينية التي تملك pH غير مؤلمة للعين وتستطيع المادة الفعالة تحمل تغير pH الوسط من أجل ثباتها (لكن عندما ثبات المادة الفعالة يقضي وضع وقاء من أجل ثباتها فيجب وضعه الوقاء لضرورة الثبات حتى ولو كان بعيدا عن pH تحمل العين (يحدث ألم) الوقاء للثبات فقط

1-2- عوامل فيزكيميائية:

1-2- 3- تركيز المادة فعالة

تتعلق سرعة مرور المادة الدوائية خلال الأغشية العينية بتركيز هذه المادة في المحلول العيني إذ تزداد سرعة نفاذ المادة الفعالة خلال العين كلما زاد تركيزها في القطرة

*** قانون فيسك Fick في النفوذية:**

$$\text{سر} = \text{ن} (\text{تر}1 - \text{تر}2)$$

حيث: سر = السرعة ن = عامل النفوذية

تر1، تر2 = تركيز المادة في طرفي الغشاء.

فالتقطير يخفف من تركيز المادة الفعالة في العين وذلك بسبب التمديد الحاصل عن امتزاج القطرة مع الدمع (القطرة تعادل 0.05-0.075 مل والدمع المتواجد بالعين يعادل 0.1 مل بالحالة الطبيعية

ليس لهذا الفعل أهمية إلا في المحاليل العينية المخرشة التي تسبب افراز الدمع

1-2- عوامل فيزكيميائية:

1-2-4- رافعات اللزوجة

- إن رفع لزوجة المحلول العيني يزيد من مدة تماس المحلول مع القرنية.

-المواد الرافعة للزوجية: مشتقات السلولوز (الميثيل سلولوز والهيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز ، polyvinyl alcohol، بولي فينيل بيروليدون .P.V.P.

-الزوجة العظمى هي 55 سنتبواز (55 mPa/s)

- زيادة لزوجة المحاليل العينية يجب أن تكون ضمن حدود معينة لتجنب انسداد القناة الدمعية بحيث لا تتعدى لزوجة المحلول 50 سنتبواز تقريباً. (دراسات حديثة أقل من 30 سنتبواز (30 mPa/s))

1-2- عوامل فيزكيميائية:

1-2-5- خافضات التوتر السطحي

لخافضات التوتر السطحي دور مهم في زيادة التأثير الدوائي. إضافة لفعاليتها المضادة للجراثيم (موجبة الشحنة، كلور البنزالكونيوم).

تعمل على :

1- زيادة امتزاج المحلول العيني مع الطبقة الرقيقة من السائل الذي يغطي العين

2- سرعة انتشار المحلول العيني على سطح ظهارة القرنية

3- زيادة تماس المحلول العين مع القرنية والملتحمة.

لذلك تصبح ظهارة القرنية أقل مقاومة لمرور المواد الدوائية عند تماسها مع خافضات التوتر السطحي (ايجابية وغير المتشردة)

تستعمل بتركيز لا يخرش العين ولا يفرز الدمع (امونيوم رباعي , توين 20 وتوين 80)

The components of an eye drop formulation are:

- **Active ingredients to produce desired therapeutic effect,**
- **Vehicle (aqueous ,oil)**
- **Antimicrobial preservative,**
- **Adjuvants to adjust tonicity, viscosity, ph, increase the stability of the active ingredients**

Sterility

1. **Regarding ocular dosage forms, which of the following statements are true?**

a. Ocular dosage forms are always sterile.
b. Ocular dosage forms are principally employed to treat local conditions, e.g. infection, inflammation.
c. Ocular dosage forms may be employed to treat intraocular disorders.
d. Ocular dosage forms may be used to deliver therapeutic agents systemically.

3. **Concerning ocular dosage forms, which of the following statements are true?**

a. The retention of eye drop formulations at the site of application is poor.
b. Elimination of eye drop formulations from the eye principally occurs *via* blinking and drainage into the lacrimal duct.
c. The retention of ointments at the site of application is similar to that of eye drop formulations.
d. Drug absorption following the administration of eye drop formulations frequently exceeds 5% of the originally applied dose.

خصائص القطورات: يجب أن تكون القطورات:

1- عقيمة sterile

2- رائقة أو خالية من الأجزاءالغريبة Free From Foreign Particle الصلبة الغريبة

3- ذات قيمة باهاء مناسبة (Suitable pH)

4- معادلة بتوترها لتوتر السائل الدمعي tonicity

5- حاوية على مادة مضادة للجراثيم Antimicrobial Preservative وعلى مضاد أكسدة Antioxidant

6- ذات لزوجة ملائمة Suitable Viscosity

7- موادها الدوائية ثابتة Stable وفعالة Active

8- عبوة مناسبة Suitable Container تحفظ المستحضر بشكل ثابت وعقيم وتمنع تلوث المستحضر أثناء استعماله

38 مقرر الصيدلانيات 2

1- العقامة

- **تستطيع العين السليمة أن تقاوم العضويات الدقيقة.**

فالظهارة الخارجية للقرنية تشكل حاجزاً ضد الجراثيم، والسائل الدمعي يتمتع بقدرة قاتلة للجراثيم بما يحتوي عليه من خمائر حالة Lysozyme

- The most common organism is **Pseudomonas aeruginosa** that grow in the cornea and cause loss of vision.

- **استعمال قطورات غير عقيمة في معالجة العين يمكن أن يؤدي إلى إصابة العين بمختلف العضويات الدقيقة التي قد تلوث المحضر العيني كعصيات القيح الأزرق Pseudomonas aerugenosa، والمكورات العنقودية الذهبية**
- **وأن تكون خطيرة جداً لدرجة أنها قد تسبب فقدان بصر العين المعالجة.**

<u>أهم الطرق المتبعة في تعقيم القطورات</u>

1-1-التعقيم في جو مشبع ببخار الماء تحت الضغط

- **يتم التعقيم بهذه الطريقة في الصاد الموصد بدرجة الحرارة 121°م ولمدة لا تقل عن 15 دقيقة.**
- **أكثر كفائة بـ 7 مرات من التعقيم بالحرارة الجافة**

تطبق: في حال كانت مكونات المحضر لتأثير الحرارة.

لا تصلح:

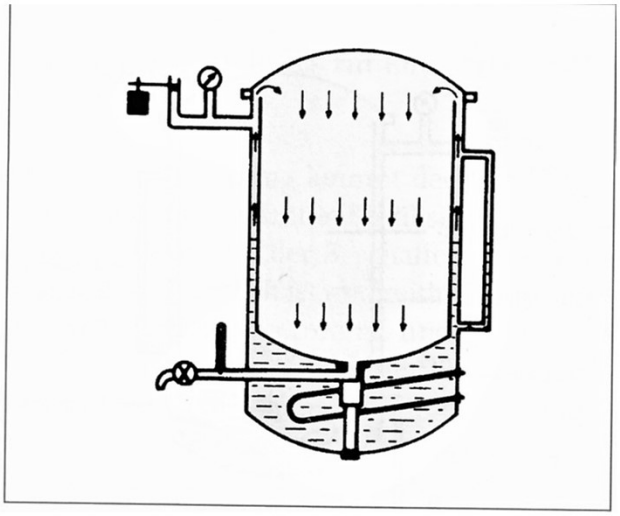
A. لتعقيم المحضرات الحاوية على مواد سريعة التخرب بتأثير الحرارة (بعض القلويات التي تتحلمه بسهولة، والفيتامينات التي تتأكسد، والخمائر والهرمونات والمضادات الحيوية التي تفقد فعاليتها).

B. لتعقيم الأوعية المصنوعة من المواد اللدنة

C. في حال حدوث تفاعلات مبادلة بين مكونات القطور وشوارد الزجاج

Temperature (°C)	Over Pressure (PS1)	Time (mins)
115–118	10	30
121–124	15	15
126–129	20	10
134–138	32	3

(It is generally considered that temperatures below 115°C do not provide a sufficient level of sterility assurance.)



الصاد الموصد مضاعف الجدار

Autoclave

2-1- التعقيم بالترشيح 0.22 mic.

يتم بترشيح المحاليل المراد تعقيمها باستخدام فلاتر ذات مسام لا تسمح بمرور العضويات الدقيقة

- **الفلاتر المستخدمة: شمعات شامبرلان وشمعات بركفيلد، وفلاتر الزجاج المفتت، وفلاتر الاميانت أو مزيج الاميانت والسلولوز.**
- **الفلاتر المكونة من نترات السللولوز (مائية وزيتية) , خلات السللولوز (كحولية مركزة)**
- **يكون القطر الوسطي لمسام الفلاتر المستعملة بحدود 0.22 مكرومتر**

1-3- التعقيم بالحرارة بوجود مادة مضادة للجراثيم

درجة الحرارة تتراوح بين 98° و 100° لمدة 30 دقيقة.

وجود مادة مضادة للجراثيم يزيد من فعالية الحرارة في التعقيم.

1-4- تعقيم الأوعية والملحقات Dry heat sterilization

A. تعقم الأوعية الزجاجية والمعدنية والبور سلين بالحرارة الجافة لمدة زمنية محددة في درجات حرارة تتراوح بين 160° و 180°م.

B. ويتم تعقم المواد غير المائية مثل البارافين السائل liquid paraffin والأسس المرهمية لتحضر المراهم العينية بالحرارة الجافة

C. يعقم كلور بولي فينيل (PVC)، بعض المواد المطاطية بتأثير الغازات القاتلة للجراثيم لعدم تحملها الحرارة.

الحرارة م°	الحد الأدنـــى لزمن التعقيم (دقيقة)
160	180
170	60
180	30

1-5- الغازات القاتلة للجراثيم

الغاز الأكثر استعمالاً هو أكسيد الاثيلين الذي يستعمل بحالة أمزجة، بتراكيز تتراوح بين 10 و 20 %، مع غاز بلا ماء الفحم أو مع الفحوم الهيدروجينية الهالوجينية (ثلاثي كلور أحادي فلور الميتان = فريون 11، ثنائي كلور ثنائي فلور الميتان = فريون 12) وذلك للتخفيف من أخطار انفجاره وسميته.

<u>تتأثر فعالية أكسيد الاثيلين في التعقيم بـ:</u>

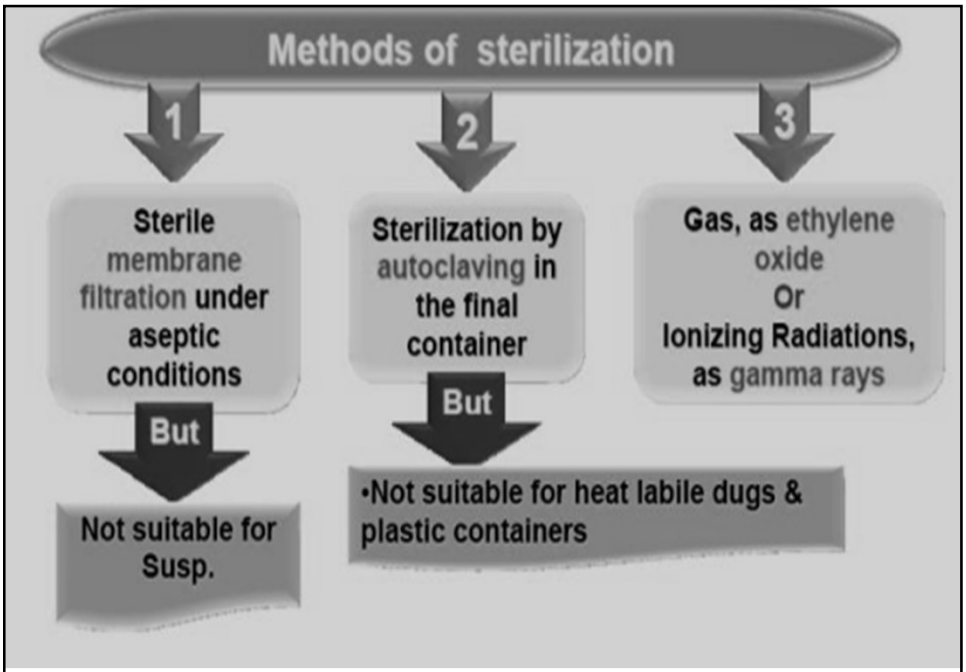
1- تركيز الغاز 2- درجة الحرارة 3- مدة التعقيم 4- درجة الرطوبة 5- طبيعة الأوعية المراد تعقيمها

تتم عملية التعقيم بأكسيد الايثيلين بدرجات حرارة تتراوح بين 35° و 55°م. و بتراكيز تتراوح بين 0.5 و 1غ / ل.

تنقص الرطوبة العالية من فعالية أكسيد الاثيلين. إلا أن الجراثيم تكون أقل مقاومة في الوسط الرطب.

لذلك تجري عملية التعقيم في رطوبة نسبية تتراوح بين 25 و 50%.

مدة التعقيم بحدود عدة ساعات.



خصائص القطورات: يجب أن تكون القطورات:

1- عقيمة sterile

2- رائقة أو خالية من الأجزاءالغريبة Free From Foreign Particle الصلبة الغريبة

3- ذات قيمة باهاء مناسبة (Suitable pH)

4- معادلة بتوترها لتوتر السائل الدمعي tonicity

5- حاوية على مادة مضادة للجراثيم Antimicrobial Preservative وعلى مضاد أكسدة Antioxidant

6- ذات لزوجة ملائمة Suitable Viscosity

7- موادها الدوائية ثابتة Stable وفعالة Active

8- عبوة مناسبة Suitable Container تحفظ المستحضر بشكل ثابت وعقيم وتمنع تلوث المستحضر أثناء استعماله

2- رواق القطورات clarification و خلوها من الأجزاء الصلبة
لذلك يطلب دستور الأدوية البريطاني BP ترشيح المستحضرات العينية بفلاتر glass filter أو غشاء راشح .0.45- 1.2 mic.m قبل عملية تعقيمها

يتعلق رواق القطورات بـ:
1- نوعية المواد الفعالة المستعملة في تحضيرها
2- نوعية السواغات خصوصاً الماء المقطر
3- نوعية خاصة للمواد المساعدة على اختلاف أنواعها
4- نوعية الأوعية الزجاجية المستخدمة في مختلف مراحل التحضير
5- الشروط المتوفرة في أماكن التحضير خلوها من الأجزاء الصلبة

يجب على العينعة المدروسة (10 ميكرو غرام):
No particles **bigger then 90 mic.M**. **Not more** then 2 part bigger **then 50 mic.M**. **Not more** then 20 part **bigger then 25 mic**

مقرر الصيدلانيات 2 49

خصائص القطورات: يجب أن تكون القطورات:
1- عقيمة sterile
2- رائقة أو خالية من الأجزاءالغريبة Free From Foreign Particle الصلبة الغريبة
3- ذات قيمة باهاء مناسبة (Suitable pH)
4- معادلة بتوترها لتوتر السائل الدمعي tonicity
5- حاوية على مادة مضادة للجراثيم Antimicrobial Preservative وعلى مضاد أكسدة Antioxidant
6- ذات لزوجة ملائمة Suitable Viscosity
7- موادها الدوائية ثابتة Stable وفعالة Active
8- عبوة مناسبة Suitable Container تحفظ المستحضر بشكل ثابت وعقيم وتمنع تلوث المستحضر أثناء استعماله

مقرر الصيدلانيات 2 50

3- قيمة باهاء pH القطورات

تؤثر قيمة الباهاء pH في:

1- درجة تحمل العين لهذه المحاليل

2- الفعالية الدوائية للمواد الموصوفة فيها

3- ثبات المواد الفعالة

4- درجة انحلالها

يمكن أن تكون قيمة الباهاء الفيزيولوجية سبباً في حدوث تفاعلات و تنافرات عديدة :

A. ترسب القلويات من أملاحها

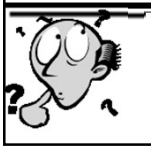
B. ترسب الأكاسيد المعدنية

C. تفاعلات الحلمهة وبالتالي نقص الفعالية الدوائية

D. ظهور تلونات مختلفة (الادرينالين والفيزوستيغمين)

Table 6.1 The effect of temperature and pH on the stability (half-life) of pilocarpine and atropine

Drug	Temperature (°C)	pH	Half-life
Atropine	121	6.8	1 hour
	121	5	60 hours
	25	6.8	2 years
	25	5	130 years
Pilocarpine	121	6.8	34 minutes
	121	5	24 hours
	25	6.8	66 days
	25	5	Several years



Importantly, if the pH of alkaloidal solutions is buffered to pH 6.8 (e.g. using a phosphate buffer), the formulations must not be sterilised using thermal methods. For this purpose aseptic

3-1- قيمة الباهاء pH والمحاليل الدارئة:

1- محلول حمض البور (H_3BO_3) بتركيز 1.9 % :

الذي يتمتع بقيمة pH قريبة من 5 , يستعمله دستور الأدوية الأمريكي USP XIX لتحضير قطورات البروكائين والكوكائين والفيناكائين والفيزوستيغمين والأبينفرين

- له خواص معقمة

2- كمحاليل باليتش (Palitzsch) :

حمض البور (بتركيز 1.237 غ %) وبورات الصوديوم (بتركيز 1.907 غ %) بنسب مختلفة للحصول على قيم pH تتراوح بين 6.77 و 9.11

- **تستعمل المحاليل ذات قيم pH مرتفعة > 8.2 في قطورات السلفاسيتاميد الصودي أو السلفاديازين الصودي**

3- محاليل هند وغوايان (Hind and Goyan) :

تتكون من مزيج حجوم مختلفة من محلولي حمض البور وفحمات الصوديوم اللامائية للحصول على قيم pH تتراوح بين 4.65 و 8.47

4- محاليل سورنسن (Sorensen) الفوسفاتية :

المكونة من محلولين يحوي أحدهما 8.00 غ / ل من فوسفات وحيدة الصوديوم اللامائية، ويحوي الآخر 9.47 غ/ل من فوسفات ثنائية الصوديوم اللامائية

تعطي محاليل دارئة ذات قيم pH تتراوح بين 5.9 و 8

- **تجعل هذه المحاليل (2-3-4) معادلة للضغط الحلولي بإضافة الكمية اللازمة من كلور الصوديوم**

TABLE 17.3 ISOTONIC PHOSPHATE VEHICLE

MONOBASIC SODIUM PHOSPHATE SOLUTION (mL)	DIBASIC SODIUM PHOSPHATE SOLUTION (mL)	RESULTING BUFFER SOLUTION (pH)	SODIUM CHLORIDE REQUIRED FOR ISOTONICITY (G/100 mL)
90	10	5.9	0.52
80	20	6.2	0.51
70	30	6.5	0.50
60	40	6.6	0.49
50	50	6.8	0.48
40	60	7.0	0.46
30	70	7.2	0.45
20	80	7.4	0.44
10	90	7.7	0.43
5	95	8.0	0.42

مقرر الصيدلانيات 2 55

خصائص القطورات: يجب أن تكون القطورات:

1- عقيمة sterile

2- رائقة أو خالية من الأجزاءالغريبة Free From Foreign Particle الصلبة الغريبة

3- ذات قيمة باهاء مناسبة (Suitable pH)

4- معادلة بتوترها لتوتر السائل الدمعي tonicity

5- حاوية على مادة مضادة للجراثيم Antimicrobial Preservative وعلى مضاد أكسدة Antioxidant

6- ذات لزوجة ملائمة Suitable Viscosity

7- موادها الدوائية ثابتة Stable وفعالة Active

8- عبوة مناسبة Suitable Container تحفظ المستحضر بشكل ثابت وعقيم وتمنع تلوث المستحضر أثناء استعماله

56 مقرر الصيدلانيات 2

4- اعتدال الضغط الحلولي

- **معادل التوتر التساوى في الضغط الحلولي فعندما نقول عن شكل صيدلاني (قطرة عينية -قطرة أنفية -حلالة حقن) معادلة للتوتر أي أنها تعادل توتر السائل التي ستكون بتماسه أثناء تعاطيه (الدمع - المصل الدموي -الأنف)**
- **عدد الجزيئات أو الشوارد الذوابة في المحلول تساوي مثيلاتها في السائل الدمعي , المصل ,السائل ألأنفي.**

- فتناول هذا الشكل الصيدلاني سيكون مؤلماً في موقع التناول إذا كان **لا** يتساوى مع ثوابت موقع التناول **لذلك نعادل التوتر و pH المحلول** أثناء تحضيره لمنع الألم
- **تتحمل العين السليمة محاليل من كلور الصوديوم تتراوح تراكيزها بين 0.7 و 1.4 %.**

خصائص القطورات: يجب أن تكون القطورات:

1- عقيمة sterile

2- رائقة أو خالية من الأجزاءالغريبة Free From Foreign Particle الصلبة الغريبة

3- ذات قيمة باهاء مناسبة (Suitable pH)

4- معادلة بتوترها لتوتر السائل الدمعي tonicity

5- حاوية على مادة مضادة للجراثيم Antimicrobial Preservative وعلى مضاد أكسدة Antioxidant

6- ذات لزوجة ملائمة Suitable Viscosity

7- موادها الدوائية ثابتة Stable وفعالة Active

8- عبوة مناسبة Suitable Container تحفظ المستحضر بشكل ثابت وعقيم وتمنع تلوث المستحضر أثناء استعماله

5- احتواء القطورات على مواد مضادة للجراثيم

1- قطورات لا تحتوي مواد مضادة للجراثيم، وهي مخصصة لمعالجة العين المجروحة أو الخاضعة لعملية جراحية؛ معبأة في أوعية وحيدة المقدار . تستعمل بمجرد فتح الوعاء لمرة واحدة فقط

2- قطورات تحتوي مواد مضادة للجراثيم، وهي قطورات مخصصة لمعالجة العين غير المجروحة.

موجودة في أوعية متعددة المقادير multiple dose eye drops، تستعمل عدة مرات في اليوم وخلال مدة قد تمتد لأسابيع عدة.

صفات المواد المضادة للجراثيم المستعملة في المحاليل العينية:

– يجب أن تتمتع المادة المضادة للجراثيم المستعملة بطيف تأثير واسع جداً.

فعالة تجاه العفنات، الخمائر، الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام. وبخاصة تجاه الجراثيم التي تسبب إصابات عينية خطيرة كعصيات القيح الأزرق والمكورات العنقودية.

- The most common organism is Pseudomonas aeruginosa that grow in the cornea and cause loss of vision.

– يجب أن تؤثر بمقاديرها القليا

– يجب أن تكون فعالة بقيمة باهاء القطور

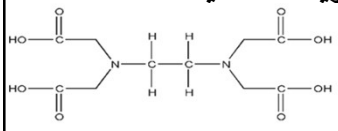
– يجب ألا تكون ضارة بالمخاطيات العينية أو مخرشة لها

– يجب ألا تتنافر مع المواد الدوائية أو المواد المساعدة الداخلة في تركيب القطور،

– يجب أن تكون ثابتة كيميائياً.وتتحمل حراة التعقيم

المواد المضادة للجراثيم المستعملة في المحاليل العينية:

I- أملاح الآمونيوم الرباعية: كلور البنزالكونيوم، بتراكيز بين 0.01 و 0.02% تستعمل في القطورات ذات التفاعل القلوي (pH > 5) وهي تتنافر مع المركبات سالبة الشحنة كالصفصافات والنترات والفسفات (نترات البيلوكاربين) ويمكن أن تفقد فعاليتها بوجود بعض الشوارد المعدنية (Fe, Ca, Mg)- تضاف EDTA (% 0,15 - 0,1) لزيادة الفعالية



II- مشتقات الزئبق العضوية:

*** مشتقات سالبة الشحنة فعالة في وسط حامض ومثالها التيومرسال**

*** مشتقات موجبة الشحنة فعالة في وسط معتدل وقلوي ومثالها أملاح فنيل الزئبق (خلات، نترات، ماءات).**

*** تستعمل بتراكيز بين 0.002 و 0.004%**

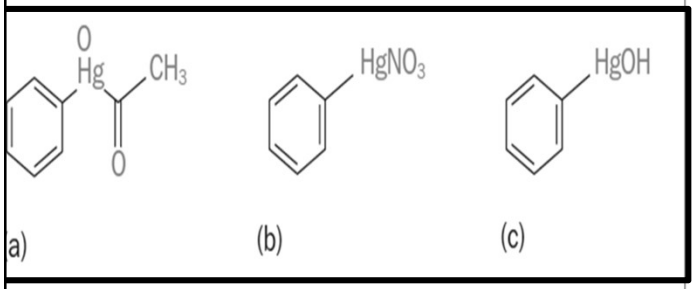
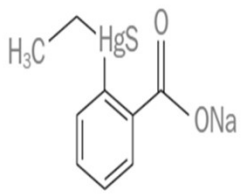


Figure 6.6 Structural formulae of: (a) phenylmercuric acetate; (b) phenylmercuric nitrate; (c) phenylmercuric hydroxide; and (d) thimerosal.



The use of the phenylmercuric salts has been reported to be deposited in the lens of the eye (termed mercurialentis) when formulated in preparations that are designed for chronic usage, e.g. for the treatment of glaucoma. Thimerosal is not associated

III- الكلوربوتانول: بتركيز 0.5%. يتخرب الكلوربوتانول بسهولة وخاصة في وسط قلوي و بالحرارة وتنتج حمض كلور الماء، يستعمل للمحاليل التي قيمة باهائها بين 5 و 5.5

- مركب قليل الانحلال وطيار ويتبخر اثناء التخزين في عبوات بلاستيكية

IV- الكلورهيكسيدين: بتراكيز بين 0.01 و 0.02%

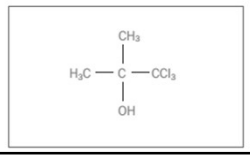
لها تأثير فعال تجاه عصيات القيح الأزرق أقوى بكثير من تأثير كلور البنزالكونيوم

V- حمض باراهيدروكسي بنزوئيك واستراته (ميثيل، ايثيل، بروبيل): والمشتقات الصودية لهذه الاسترات.

تتمتع هذه المركبات بخاصة بقدرة قاتلة للفطور Fongicide.

تستعمل بتراكيز بين 0.1 و 0.2 %.

Figure 6.7 Structural formula of chlorobutanol.



Antyoxidants مضادات الأكسدة

Reducing agents are preferentially oxidized and are added to eye drops in order to protect the active ingredient from oxidation, Active ingredients requiring protection include :

Adrenaline,(Epinephrine, Proxymetacaine, Sulfacitamide, Tetracaine, Phenylephrine, Physostigmine).

I. Sodium metabisulphite($Na_2S_2O_5$)

II. Sodium sulphite (Na_2So_3)

Both may be used as antioxidants at 0.1% the former is preferred at acid pH and the lateter at alkaline pH

Both are stable in solution when protected from light

خصائص القطورات: يجب أن تكون القطورات:

1- عقيمة sterile

2- رائقة أو خالية من الأجزاءالغريبة Free From Foreign Particle الصلبة الغريبة

3- ذات قيمة باهاء مناسبة (Suitable pH)

4- معادلة بتوترها لتوتر السائل الدمعي tonicity

5- حاوية على مادة مضادة للجراثيم Antimicrobial Preservative وعلى مضاد أكسدة Antioxidant

6- ذات لزوجة ملائمة Suitable Viscosity

7- موادها الدوائية ثابتة Stable وفعالة Active

8- عبوة مناسبة Suitable Container تحفظ المستحضر بشكل ثابت وعقيم وتمنع تلوث المستحضر أثناء استعماله

6- لزوجة القطورات

A. بولي فنيل الكحول : بتركيز 0.25- 3% (وفقاً للوزن الجزيئي)، لإطالة مدة تأثير مختلف الأدوية مثل كلوريدرات البيلوكاربين وكبريتات الاتروبين وكبريتات التوتياء وكلوريدرات الايفيدرين

B. MC بتركيز (1% W/W- 4000CP): المستعمل بخاصة لإطالة مدة تأثير الهوماتروبين والبيلوكاربين.

- ✓ **يمكن أن يمتز بعض الأدوية مثل بكميات كافية مما يؤخر نفوذها من خلال الأغشية.**
- ✓ **يشكل معقدات مع بعض المركبات ككلور الستيل بيريدينيوم واسترات حمض باراهيدروكسي بنزوئيك (ميثيل بارابين وبروبيل بارابين).**
- ✓ **يؤدي تسخينه بقصد التعقيم إلى تكتله وقد يكون من الصعب جداً انحلال هذه الكتل من جديد بعد التبريد. وإلى إنقاص لزوجة محاليله بحدود 20 %، فيما لو عقمت بدرجة 120° لمدة 20 دقيقة.**

C. هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز بتركيز 0.45 -1% (W/W): : الذي يمتاز عن الميثيل سلولوز باحتوائه على نسب أقل من السلولوز غير المؤستر، مما يساعد على تحضير محاليل أكثر رواقاً.

D. الملح الصودي لكاربوكسي ميثيل سلولوز.

E. اثيلين غليكول (PEG)

F. الكاربوبول (مكاثير حمض الاكريلي)، عديد فينيل بيروليدون.

خصائص القطورات: يجب أن تكون القطورات:

1- عقيمة sterile

2- رائقة أو خالية من الأجزاءالغريبة Free From Foreign Particle الصلبة الغريبة

3- ذات قيمة باهاء مناسبة (Suitable pH)

4- معادلة بتوترها لتوتر السائل الدمعي tonicity

5- حاوية على مادة مضادة للجراثيم Antimicrobial Preservative وعلى مضاد أكسدة Antioxidant

6- ذات لزوجة ملائمة Suitable Viscosity

7- موادها الدوائية ثابتة Stable وفعالة Active

8- عبوة مناسبة Suitable Container تحفظ المستحضر بشكل ثابت وعقيم وتمنع تلوث المستحضر أثناء استعماله

8- العبوات (Container for eye drops):

- يجب أن:

1. تحمي القطور العيني من التلوث الجرثومي والرطوبة الجوية والهواء
2. عدم ادمصاص بعض مكونات المستحضر أو تحرر بعض مكونات العبوة وذوبانها في المستحضر
3. ان تتحمل حرارة التعقيم وتصنع عادة من الزجاج glass أو البلاستيك plastic تحوي جرعة واحدة أو متعددة الجرعات

- والعبوة يجب أن لا تحوي أكثر من 10 مل

69 مقرر الصيدلانيات 2

7. **Concerning viscosity modifiers for eye drop formulations, which of the following statements are true?**

a. Increasing the viscosity of eye drop formulations increases their retention at the site of application.

b. The viscosity of commercially available eye drop formulations is typically greater than 100 mPa/s.

c. The incorporation of viscosity-modifying agents may adversely affect the efficacy of preservatives.

d. Examples of polymers used to enhance the viscosity of eye drop formulations include poly(acrylic acid) and ethylcellulose.

8. **Concerning the use of preservatives in eye drop formulations, which of the following statements are true?**

a. Preservatives are not required in single-use eye drop formulations.

b. Anionic surfactants are commonly used as preservatives in eye drop formulations.

c. Cationic surfactants are commonly used as preservatives in eye drop formulations.

d. The use of organic mercurial preservatives may result in the deposition of the preservative within the lens of the eye.

1- يقصد بالمصطلح التالي Ophthalmic Application :

A. تطبيق الدواء عن طريق الفم

B. تطبيق الدواء عن طريق الأنف

C. تطبيق الدواء على العين

D. تطبيق الدواء على الأذن

2- يقتصر اسم المساحيق المكرونية (Micronized) التي أبعادها 5 ميكرون أو اصغر في الصيدلية على :

A. المعلقات
B. المراهم العينية والمراهم الموضعية
C. القطورات العينية
D. المحافظ الدقيقة
E. الجسيمات الشحمية

3- يتحول كلور البوتانول عند تعقيمه بالصاد الموصد الى:

A. KoH
B. EDTA
C. NaCl
D. HCl

4- يعرف المعادل من كلور الصوديوم (E) لمادة ما بـ:

A. كمية كلور الصوديوم التي تعادل حلولياً الكمية الموصوفة من المادة
B. كمية كلور الصوديوم التي تعطي انخفاض في درجة الانجماد يساوي 0,52 م
C. كمية كلور الصوديوم التي تعادل حلولياً 1 غ من المادة
D. كمية كلور الصوديوم التي التي تعادل حلولياً 10 غ من المادة

5- تركيز حمض البور المساوي لتوتر العين :

A. 1,9% و/ح
B. 0,9% و/ح
C. 0,6% و/ح
D. 5% و/ح
E. 10 % و/ح