

تحضير الأشكال الصيدلانية السائلة

Preparation methods of pharmaceutical liquid dosage forms



1 جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2



د. مصطفى عبد الإله بيش

دكتوراه في التكنولوجيا الصيدلانية

2 جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

the theoretical section:	النظري:
-General concepts: dissolution, solubility and solutions types.	1- مفاهيم عام عن الذوبان و الانحلال و solubility أنواع المحاليل.
-Molar solutions.	- المحاليل المولية Molar solution
-Equivalent solution.	- المحاليل النظامية equivalent solution
-Solubility enhancers: definitions and mechanism of action.	2- العوامل المساعدة على الذوبان، آلية عملها.
-Mechanical factors affecting dissolution rates.	3- العوامل الميكانيكية المحسنة للذوبان .
-Partition coefficient.	4- الطرق الدستورية لفحص الإنحلالية
-Preparation methods of pharmaceutical liquid dosage forms including: Syrups; Solutions; Elixirs; extracts; Tinctures; oral gargles.	5- المحلات المستخدمة في الصيدلانيات و المحلات المساعدة.
-Parameters affecting sedimentation rate of solid particles in suspensions.	6- معامل التوزع زيت- ماء partition coefficient
-Suspensions: methods of preparation and stability-enhancing methods.	7- تحضير الأشكال الصيدلانية السائلة:
0-Dispersed systems	- الشرابات syrup
1-Suspensions: physical concepts and preparation	- المحاليل solutions
Emulsifications theories, emulsions types and w/o and o/w surfactants.	- الأكاسير elixirs
3-Emulsions: preparation methods, emulsions types and kinds of emulsifiers used.	- الخلاصات extract
4-Hydrophile-lipophile balance (HLB): definition and concept.	- الصبغات tincture
5-Phase transition.	- الغرغر الفموية oral gargles
	8- سرعة الترسب في المعلقات، العوامل المؤثرة
	9- طرق تحضير المعلقات suspensions وطرق تحسين الثباتية
	11-النظم المبعثرة dispersed systems ، مفاهيم أساسية، التصنيف.
	12- المعلقات suspensions
	- مفاهيم فيزيائية
	- طرق التحضير.
	13- نظريات الاستحلاب، المستحلبات surfactants م/ز ، ز/م
3	جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

أهداف المحاضرة :

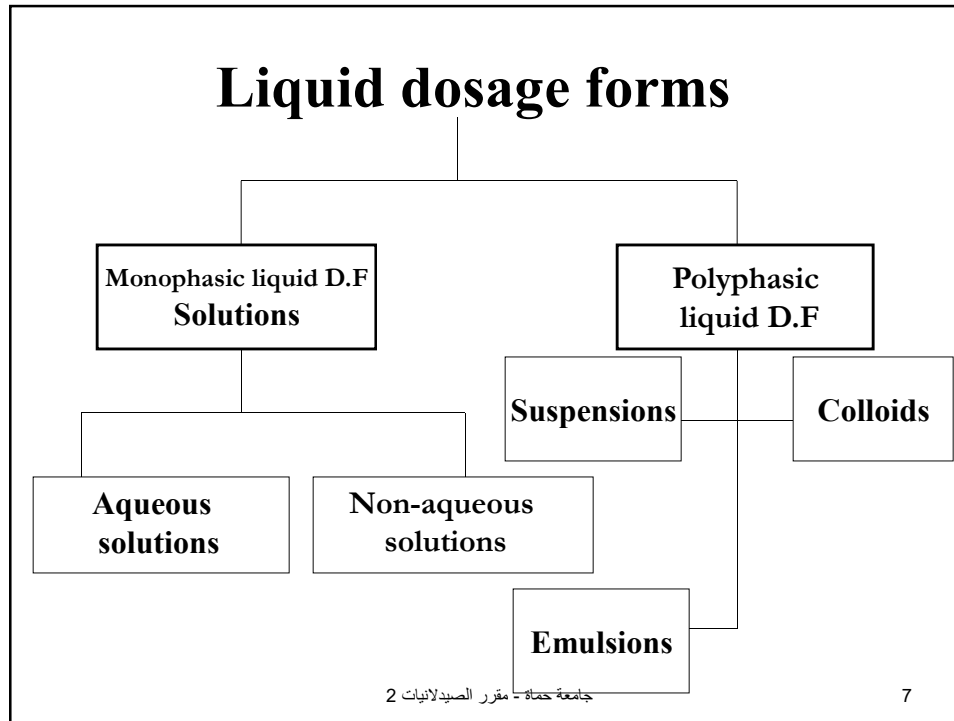
- 1- التعرف على أهم الأشكال الصيدلانية السائلة
- 2- تصنيفات الأشكال الصيدلانية السائلة
- 3- أنواع السواغات الصيدلانية المستخدمة في تحضير الأشكال الصيدلانية السائلة
- 4- الطرق المتبعة للتحضير

Membrane	Paracellular resistance ($\Omega \text{ cm}^2$)	Optimal transcellular MW (Da)	Largest commercial product (MW in Da)	Optimal log P
Ophthalmic (cornea)	1012	≤ 500	Cyclosporin (1202.6)	1.0–2.0
Ophthalmic (RPE)	2000	≤ 400	Bevacizumab (149 000)	0–5.0
Nasal	261	≤ 1000	Salmon calcitonin (3432)	1.0–4.0
Pulmonary	266 (bronchial)	< 500	Insulin (5808) $< 76\ 000$	-1 to 4
Buccal	1803 (buccal)	< 500	Buprenorphine (467.6)	2–4
Small intestine	211–266	≤ 500	Cyclosporin (1202.6)	1–5
Rectal	406	≤ 300	Ergotamine (581.6)	0–5

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

Free base and hydrochloride salt	log P	$\Delta \log P$
Chlorpromazine	5.35	3.84
Chlorpromazine HCl	1.51	
Promazine	4.49	3.58
Promazine HCl	0.91	
Trifluopromazine	5.19	4.28
Trifluopromazine HCl	1.78	
Trifluoperazine	5.01	3.34
Trifluoperazine HCl	1.69	
Diphenylhydramine	3.30	3.42
Diphenylhydramine HCl	-0.12	

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2



Classification of solutions

(i) According to the route of administration

- Oral solutions through oral route
- Otic solutions instilled in the ears
- Ophthalmic solutions instilled in the eyes
- Topical solutions applied over skin surface

Classification of solutions

(ii) According to the vehicle

- Aqueous solutions

Solutions that contain water as the solvent. For example, sugar in water, carbon dioxide in water, etc .

- Non-aqueous solutions

Solutions that contain a solvent other than water. Ether, benzene, petrol, carbon tetrachloride etc., are some common solvents. For example, sulphur in carbon disulphide, naphthalene in benzene, etc .

Liquid dosage forms

■ **Solutions:** solutions are clear liquid preparations containing **one or more** active ingredients **dissolved** in a suitable vehicle.

■ **Suspensions (Solid in liquid dispersion):** liquid preparations containing **one or more active ingredients suspended** in a suitable vehicle.

■ **Emulsions (liquid in liquid dispersion):** emulsions are two phase system in which one liquid is dispersed throughout another liquid in the form of small particles.

Liquid dosage forms

■ **Colloids:** A system in which finely divided particles, which are approximately less than 1 μm in size, are dispersed within a continuous medium in a manner that prevents them from being filtered easily or settled rapidly.

Liquid dosage forms

-Syrups aqueous solution containing sugar

- Elixir

sweetened hydro-alcoholic (combination of water and ethanol solution 10-20%)

- Spirit

solution of aromatic materials in alcohol.

Aromatic water solution of aromatic material in water.

Saturated and unsaturated solutions

- Saturated Solution

A solution in which no more solute can be dissolved at a given temperature is called a saturated solution

- Unsaturated solution

A solution in which more solute can be dissolved at a given temperature is called an unsaturated solution.

A given solution that is saturated at a particular temperature may become unsaturated when the temperature is increased.

Pharmaceutical solutions may contain a range of excipients, each with a defined pharmaceutical purpose. Examples of these include:

- the vehicle usually purified water
- co-solvents, e.g. propylene glycol, glycerin, alcohol
- agents specifically to enhance the solubility of the therapeutic agent in the vehicle, e.g. surface-active agents
- preservatives, e.g. parahydroxybenzoate esters (methylhydroxybenzoate and propylhydroxybenzoate), boric acid and borate salts, sorbic acid and sorbate salts, phenolics
- sweeteners, e.g. glucose, saccharin, aspartame
- rheology (viscosity) modifiers, e.g. hydrophilic polymers (cellulose derivatives, alginic acid, polyvinylpyrrolidone)
- antioxidants, e.g. sodium formaldehyde sulfoxylate, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene
- colours
- flavours
- buffers to regulate the pH of the formulation, e.g. citrate buffer.

10 Agents

- **The vehicle, usually purified water**
- **Co-solvents, e.g. Propylene glycol, glycerin, alcohol**
- **Agents specifically to enhance the solubility of the therapeutic agent in the vehicle, e.g. Surface-active agents**
- **Preservatives, e.g. Parahydroxybenzoate esters (methylhydroxybenzoate and propylhydroxybenzoate), boric acid and borate salts, sorbic acid and sorbate salts, phenolics**

15

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

- **Sweeteners, e.g. glucose, saccharin, aspartame**
- **Rheology (viscosity) modifiers, e.g. hydrophilic polymers (cellulose derivatives, alginic acid, polyvinylpyrrolidone)**
- **Antioxidants, e.g. sodium formaldehyde sulphonylate, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene**
- **Colours**
- **Flavours**
- **Buffers to regulate the pH of the formulation, e.g. Citrate buffer.**

16

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

1- The vehicle

The preferred and most commonly used vehicle in solutions for oral administration is Purified Water USP

The **main features** of Purified Water USP are as follows:

- It is prepared by **distillation, ion exchange methods** or by **reverse osmosis**.
- The solid residue (**obtained after evaporation**) is **less than 1 mg per 100 ml** of evaporated sample.
- It must not be used for the preparation of parenteral formulations.

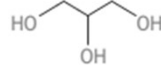
17

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

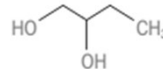
2- Co-solvents

Alcohol USP ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) **%5-2**

Glycerol **%30-10**

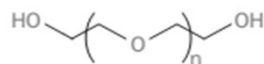


Propylene Glycol USP



%15-10

Poly(ethylene glycol)



(PEG 200, PEG 400)

18

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

3- Surface-active agents

- ✓ Surface-active agents are chemicals that possess both hydrophilic (water-liking) and hydrophobic (water-disliking) regions.
- ✓ This orientation is referred to as a *micelle* and the concentration of surface-active agent at this occurs is termed the *critical micelle concentration (CMC)*.
- ✓ In so doing the drug is solubilised within the colloidal micelles; due to their small size, the resulting solution appears homogeneous to the naked eye.

19 جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

4- Buffers

Employed to control the pH of the formulated product and optimize the physicochemical performance of the product. Typically pH control is performed:

- ✓ to maintain the solubility of the therapeutic agent in the formulated product.
- ✓ to enhance the stability of products in which the chemical stability of the active agent is pH-dependent.

20

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

Examples of buffer salts used in pharmaceutical solutions include:

- **acetates** (acetic acid and sodium acetate): circa **1–2%**
- **citrates** (citric acid and sodium citrate): circa **1–5%**
- **phosphates** (sodium phosphate and disodium phosphate): circa **0.8–2%**.

21

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

5- Sweetening agents

Employed to increase the palatability of the therapeutic agent e,g: sucrose, liquid glucose, glycerol (0.6 times sucrose), sorbitol, saccharin sodium and aspartame.

Note; The use of sugars in oral formulations for **children** and patients with **diabetes** mellitus is to be **avoided**.

22

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

قدرة التبريد (Kcal/kg)	تسوس الأسنان	الحريرات (حريرة/غ)	قوة التحلية	السكر
4-	نعم	4	1	سكر المائدة Sucrose (C12H22O11)
-	نعم	4	0.5	سكر العنب Glucose (C6H12O6)
-	نعم	4	1.8-1.3	سكر الفواكة Fructose (C6H12O6)
-18	لا	2.4	0.8	مالتيتول (E965) Maltitol (C12H24O11)
-28	لا	2.4	0.5	ماننييتول (E 421) Mannitol (C6H14O6)
-26	لا	2.4	0.6	سوربيتول (E420(i)) Sorbitol (C6H14O6)
-37	لا	2.4	1	(E967) Xylitol (C5H12O5)
-	لا	0	500	سكارين (E954) Saccharin (C7H5NO3S)
-	لا	0	300	سكارين الصوديوم (E954) Sodium Saccharinat (C7H4NO3SNa)
-	لا	4	200	اسبارتام (E951)

قدرة التبريد (Kcal/kg)	تسوس الأسنان	الحريرات (حريرة/غ)	قوة التحلية	السكر
4-	نعم	4	1	سكر المائدة Sucrose (C12H22O11)
-	لا	0	160	اسيسولفام البوتاسيوم Potassium Acesulfame (C4H4KNO4S)
-	لا	0	120	غليسيرزينات الأمونيوم Ammonium Glycyrrhizinat (C42H62O16.2H3N)
-	لا	0	30	سيكلامات الصوديوم Sodium Cyclamate (C6H12NNaO3S)

24 جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

6- Viscosity-enhancing agents

The viscosity of the formulation must be sufficiently controlled in order to:

- ✓ ensure the accurate measurement of the volume to be dispensed.
- ✓ Furthermore, increasing the viscosity of some formulations may increase the palatability.

25

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

Examples of natural polymer used in pharmaceutical solutions include:

- **Non-ionic (neutral) polymers**
 - cellulose derivatives, e.g.:
 - methylcellulose
 - hydroxyethylcellulose
 - hydroxypropylcellulose
 - polyvinylpyrrolidone
- **Ionic polymers**
 - sodium carboxymethylcellulose (anionic)
 - sodium alginate (anionic).

26

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

7- Antioxidants

Antioxidants are included P.S. to enhance the stability of therapeutic agents that are susceptible to chemical degradation by oxidation:

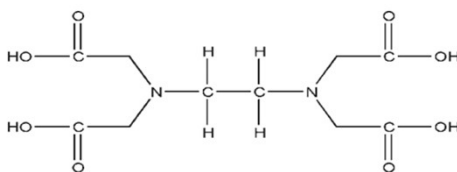
- ✓ **water-soluble: sodium sulphite, sodium metabisulphite, sodium formaldehyde sulphonylate and ascorbic acid**
- ✓ **water-insoluble: butylated hydroxytoluene (BHT), butylated hydroxyanisole (BHA) and propyl gallate.**

Low concentrations (< 0.2% w/w)

27

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

Antioxidants may also be employed in **conjunction with chelating agents**, e.g. ethylenediamine tetraacetic acid (**EDTA**), citric acid.



28

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

8- Preservatives

Preservatives are included in **P.S.** to control the microbial **bioburden** of the formulation. Ideally, preservatives should exhibit the following properties:

- Possess a **broad spectrum** of antimicrobial activity encompassing **Gram-positive and Gram-negative bacteria and fungi**
- Be chemically and physically **stable** over the shelf-life of the product
- Have **low toxicity**.

a. The determination of the bioburden (microbiological contamination) of the product before sterilization,

Preservatives is available for use e.g.:

- Benzoic acid and salts (0.1–0.3%)
- Sorbic acid and its salts (0.05–0.2%)
- Alkyl esters of parahydroxybenzoic acid (0.001–0.2%).

Usually a combination of two members of this series is employed in pharmaceutical solutions, typically methyl and propyl parahydroxybenzoates (in a ratio of 9:1).

Figure 1.4 Structural formula of (a) benzoic acid and (b) sorbic acid.

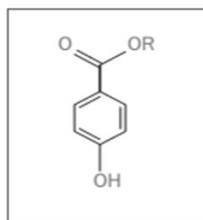
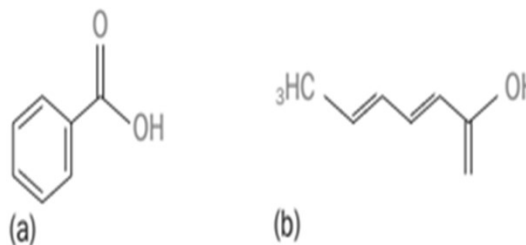


Figure 1.5 Structural formula for the parahydroxybenzoate esters (parabens, where R refers to an alkyl group).

in a ratio of 9:1)
0.1–0.2% w/v.

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

31

10-Flavours and colourants

The addition of flavours is often required to mask the taste of the drug substance

Table 21.1 Suitable masking flavours for various product tastes

Taste of product	Suitable masking flavour
Salty	Apricot, butterscotch, liquorice, peach, vanilla
Bitter	Anise, chocolate, mint, passion fruit, wild cherry
Sweet	Vanilla, fruits, berries
Sour	Citrus fruits, liquorice, raspberry

- تستخدم لستر الطعم الغير مستحب لبعض المستحضرات
 - المواد ذات الطعم المالح: طعم المشمش, طعم الخوخ, الفانيلا.
 - المواد ذات الطعم المر: اليانسون, الشوكولا, النعناع, الكرز البري.
 - المواد ذات الطعم الحلو: الفانيلا, الفواكه.
 - المواد ذات الطعم الحامض: الليمون, البرتقال, الفريز, التوت البري.
- إختيار حسب العلاج, المريض,

المواد الملونة (coloring Agents) amaranth, (carotenoids, chlorophyll, caramel

الشرابات Syrups

أشكال صيدلانية سائلة لزجة محضرة للاستعمال الداخلي تحوي مادة أو أكثر منحلّة في الوسط المائي الحاوي على كمية كبيرة (2/3) من السكر (محلّيات أخرى) تضاف إليه نكهات مختلفة لتجعل مذاق الدواء مرغوباً.

يقوم السكر بعدة أدوار منها (كمحلي - ورافع لزوجة - ويساعد على حفظها - وإخفاء الطعم غير المقبول للمواد الدوائية الداخلة بتركيبها)

أنواعها:

1. **الشراب البسيط:** يحتوي على السكر وز والماء ويستعمل كسواغ يدخل بتركيب الشراب الدوائي .
2. **الشرابات الدوائية:** الشرابات الحاوية على مختلف المواد الدوائية
3. **الشرابات المستخدمة لتحسين الطعم:** تستعمل كسواغات لتحضير الشرابات الدوائية حاوية على مواد عطرية وتستخدم لتحسين طعم الشرابات الحاوية على مواد غير مقبولة وخاصة لشرابات الأطفال

أنواع الشرابات حسب التأثير الفيزيولوجي

1. شرابات مسكنة (Meperidine HCl).
2. مضادات كولينية (Dicyclomine HCl, Oxybutynin) (Chloride).
3. مضادات القيء (Chlorpromazine HCl, Dimenhydrinate,) (Prochlorperazine Edisylate, Promethazine HCl).
4. مضادات اختلاج (Sodium Valproate).
5. مضادات هيستامين (Chlorpheniramine Maleate,) (Cyproheptadine HCl, Hydroxyzine HCl).
6. مضاد دُهان (Lithium Citrate).
7. مضاد سعال (Dextromethorphan, Diphenhydramine).
8. مضاد فيروسي (Amantadine HCl).
9. موسعات قصبية (Albuterol Sulfate, Metaproterenol Sulfate).

10. مسهل (Lactulose).
11. عامل كوليني الفعل (Pyridostagmine Bromide).
12. مزيل احتقان (Pseudophedrine HCl).
13. مقيء (Ipeca).
14. مقشع (Guaifenesin).
15. ملين غائطي (Docustate sodium).
16. منبه معدي معوي (Metoclopramide).
17. منوم/مهدئ (Chloral Hydrate).

طرق تحضير الشراب البسيط - Simple syrup

1- حسب الدستور الأدوية الفرنسي:

1800 من السكر (سكروز) + 1000 مل ماء بالطريقة الباردة
1650 من السكر + 1000 مل ماء بالتسخين ونحصل على 2000 مل أي
ليترين من الشراب البسيط.

2- الدستور البريطاني:

667 غ السكر مع م.ك من الماء لتحضير 1000 غ شراب بسيط
أي 66.7 غ سكر لتحضير 100 غ شراب (تركيز وزن/وزن) أي
كمية الماء المستخدم:

$$100 - 66.7 = 33.3 \text{ g Or ml}$$

37

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

طرق تحضير الشراب البسيط - Simple syrup

3- حسب دستور الأدوية الأمريكي:

850 غ من السكر مع م.ك من الماء لإعطاء 1000 مل من الشراب
أي تركيز السكر 85 غ في 100 مل (تركيز وزن/ حجم)
واللتر من الشراب السابق يزن 1313 غ من الشراب البسيط , أي
كمية الماء تعادل: $1313 - 850 = 463 \text{ ml}$
أي أن:

850 غ من السكر + 463 غ أو مل ماء تعطي 1000 مل شراب
(لتر) يزن 1313 شراب بسيط أي أن الوزن النوعي (specific
gravity) = 1.313

38

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

طرق تحضير الشرابات:

1- بطريقة التسخين على حمام مائي: (المواد الدوائية تتحمل الحرارة) ويجب أن لا يترك الشراب لفترة طويلة عرضة للحرارة لأن ذلك يؤدي إلى تحلل السكروز إلى غلوكوز + فركتوز .

ملاحظة:

- عند تبدل درجة الحرارة أو درجة الحموضة يمكن حدوث حلمهة أو انقلاب جزئي للسكروز أثناء الحفظ أو التحضير فيتحول إلى غلوكوز (دكستروز) وفركتوز (ليفولوز) ويسمى بالشراب المنقلب
- تضاف المواد المطعمة والمواد الفعالة بعد إبعاد الشراب عن الحمام المائي ويبرد بسرعة إلى درجة حرارة الغرفة.

طرق تحضير الشرابات:

نستدل على الشراب المنقلب من خلال:

A. زيادة الحلاوة لوجود الفركتوز؟؟؟

B. القدرة الدورانية: يحرف للسكروز الضوء المستقطب نحو اليمين (+66.5 درجة) وتنقص هذه القدرة التدويرية بل تنقلب إلى اليسار بشكل قليل (-39 درجة) وعندها يكون الشراب قد انقلب كلياً.

- الغلوكوز والفركتوز يتمتعان بخواص إرجاعية عكس السكروز ليس له خواص مرجعة, وقد تكون ضارة أو نافعة.

طرق تحضير الشرابات:

2- طريقة التحضير على البارد: أكثر استهلاكاً للوقت وتعطي شراباً أكثر ثباتاً. عند إضافة مواد صلبة إلى الشراب يفضل حلها بكمية قليلة من الماء ومن ثم إضافتها إلى الشراب وذلك نظراً لإدخال المواد الصلبة في الشراب اللزج وغير الحاوي على كثير من الماء الحر.

ملاحظة: تحضير الشرابات (المعتمدة على السكروز كمحلي) يجب الانتباه لمادة فعالة حاوية على وظيفة أمينية نيوكليوفيلية (حدوث تفاعل Maillard)

تتم هذه التفاعلات بين المركبات الحاوية على مجموعات أمينية (أمينات، حموض أمينية، بروتينات) وتلك الحاوية على مجموعات كربونيلية (السكريات، الأدهيدات، الكيتونات، نواتج أكسدة المواد الدسمة) في الطعام وتؤدي إلى تشكل اللون البني وإنتاج مركبات الميلانويدين melanoidins.

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

تعبئة وحفظ الشراب

1- إضافة المواد الحافظة

2- أثناء التحضير نستخدم الطريقة المعقمة: تسخين الماء المستخدم في تحضير الشراب البسيط لدرجة عالية من الحرارة وتعقم الزجاجات بواسطة الاوتوغلاف حوالي الساعتين وتعقم السدادات والمواد اللدنة في محلول معقم أو بأكسيد الإيتلين ويجب أن يحفظ بدرجة أقل من 2°.

Children under 6 years of age	alcohol limit 0.5%
6-12 years of age	5%
Over 12 years of age and adults	10%

42

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2



In the USA, the maximum quantity of alcohol included in OTC medicines;

- is 10% v/v for products labeled for use by people of 12 years of age and older,
- 5% v/v for products intended for use by children aged 6–12 years of age,
- and 0.5% v/v for products for use by children under 6 years of age.

وصفة شراب

شراب السيتامول	
باراسيتامول	2 غ مادة فعالة , مسكن خافض للحرارة
غليسرين	20 مل رافع لزوجة ومحلي ومحل مساعد
بروبيلين غليكول	10 مل محل مساعد ورافع لزوجة
سكرين صودي	60 ملغ محلي صناعي
نيباجين	0.12 ملغ مادة حافظة
نيبازول	0.8 ملغ مادة حافظة
ميثايبسولفيت الصوديوم	0.1 ملغ مضاد تأكسد
كحول	5 مل محل مساعد
شراب بسيط م. ك حتى 100 مل	
يضاف مواد ملونة ومنكهات مثل عطر الفريز أو التفاح	

PHYSICAL PHARMACY CAPSULE 13.1

Preservation of Syrups

Syrups can be preserved by (a) storage at low temperature, (b) adding preservatives such as glycerin, benzoic acid, sodium benzoate, methyl paraben, or alcohol in the formulation, or (c) by the maintenance of a high concentration of sucrose as a part of the formulation. High sucrose concentrations will usually protect an oral liquid dosage form from growth of most microorganisms. A problem arises, however, when pharmacists must add other ingredients to syrups that can result in a decrease in the sucrose concentration. This may cause a loss of the preservative effectiveness of the sucrose. This can be overcome, however, by calculating the quantity of a preservative (such as alcohol) to add to the formula to maintain the preservative effectiveness of the final product.

EXAMPLE

Rx Active drug	5 mL volume occupied
Other drug solids	3 mL volume occupied
Glycerin	15 mL
Sucrose	25 g
Ethanol	95% q.s.
Purified water q.s.	100 mL

How much alcohol would be required to preserve this prescription? We will use the free-water method to calculate the quantity of alcohol required.

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

45

Simple syrup contains 85 g sucrose per 100 mL of solution, which weighs 131.3 g (specific gravity, 1.313). It takes 46.3 mL of water to prepare the solution ($131.3 - 85 = 46.3$), and the sucrose occupies a volume of ($100 - 46.3 = 53.7$) 53.7 mL.

1. Because this solution is preserved, 85 g of sucrose preserves 46.3 mL of water, and 1 g of sucrose preserves 0.54 mL of water. With 25 g of sucrose present, the amount of water preserved is

$$25 \times 0.54 = 13.5 \text{ mL}$$

2. Because 85 g of sucrose occupies a volume of 53.7 mL, 1 g of sucrose will occupy a volume of 0.63 mL. The volume occupied by the sucrose in this prescription is

$$25 \times 0.63 = 15.75 \text{ mL}$$

3. The active drug and other solids occupy 8 mL ($5 + 3$) volume.
4. Each mL of glycerin can preserve an equivalent quantity of volume ($2 \times 15 = 30$), so 30 mL would be preserved.
5. The volume taken care of so far is $13.5 + 15.75 + 8 + 30 = 67.25$ mL. The quantity of free water remaining is

$$100 - 67.25 = 32.75 \text{ mL}$$

6. Because it requires about 18% alcohol to preserve the water,

$$0.18 \times 32.75 = 5.9 \text{ mL of alcohol (100\%)}$$

would be required.

7. If 95% ethanol is used, $5.9/0.95 = 6.21$ mL would be required.

To prepare the prescription, about 6.21 mL of 95% ethanol can be added with sufficient purified water to make 100 mL of the final solution.

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

46



مسألة عن حساب كمية الكحول كمادة حافظة

لديك الوصفة التالية:

مادة فعالة X تشغل الحجم 5مل

مواد دوائية أخرى تشغل الحجم 3مل

غليسيرين 15مل

سكروز 25غ

كحول 95% ؟؟؟؟؟؟؟

ماء م.ك حتى 100مل

المطلوب: ماهي كمية الكحول الواجب إضافتها لحفظ هذا الشراب ؟

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

47

الحل:

100 مل شراب بسيط يحوي 85غ سكاروز ويزن 131.3غ أي وزن

أو حجم الماء = $85 - 131.3 = 46.3$ مل

ومنه: حجم السكاروز = $100 - 46.3 = 53.7$ مل

بما أن 85غ تحفظ 46.3 ماء فإن الـ 25 غ سكاروز والموجودة في

الوصفة تحفظ: **13.62 مل ماء.**

حجم السكاروز في الوصفة = $53.7/85 * 25 = 15.79$ مل

يحفظ الغليسيرين حجماً مكافئاً له من الماء أي 15 مل ماء.

وبالتالي فإن الحجم المشغول من قبل المواد:

67.41 = 15.79 + 15 + 15 + 13.62 + 5 + 3 مل

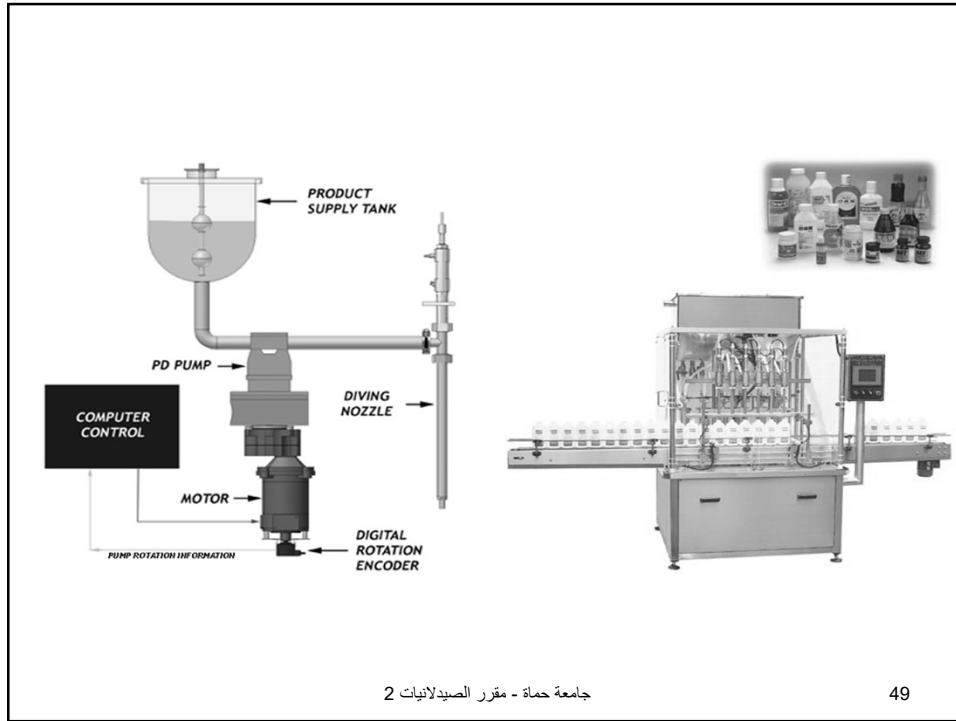
الباقي = $100 - 67.41 = 32.59$ مل (تحتاج إلى 18% كحول).

كمية الكحول 100% الواجب إضافته: **5.87 = 0.18 * 32.59** مل

أي: **6.17 = 5.87 / 0.95** مل تقريباً من الكحول 95%.

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

48



جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

49

1- يعني تعبير الـ **Bioburden**:

- A- الشكل الصيدلاني عقيم أو غير عقيم
- B- المحتوى الحقيقي من الجراثيم في الأشكال الصيدلانية العقيمة
- C- المحتوى الحقيقي من الجراثيم في الأشكال الصيدلانية غير العقيمة
- D- المحتوى المسموح به من الجراثيم غير المرضة في الأشكال الصيدلانية غير العقيمة
- E- كل السابق صحيح

50

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

- 2- في 100 مل من الشراب البسيط المحضر وفق دستور الأدوية الأميركي, كل مما يلي صحيح ماعدا:
- A. يكون حجم الماء المحفوظ 13.62 مل
- B. يكون حجم الماء 46.3 مل
- C. يكون حجم السكر 53.7 مل
- D. الوزن النوعي (specific gravity) له = 1.313
- E. كمية السكر تعادل 85 غرام

- 3- كل مما يلي صحيح عن السكر في الشرابات ماعدا:
- A. مادة حافظة
- B. يعمل كمحل مساعد
- C. رافع لزوجة
- D. محلي
- 4- عند تحضير الشرابات: (صحيحة)
- A. تفضل طريقة التسخين
- B. يلاحظ انقلاب السكر في طريقة التحضير على البارد
- C. طريقة التحضير على البارد بطيئة
- D. يحل 85 غ سكاروز في 100 مل ماء حسب الدستور الأميركي

2- Elixirs

- **Elixirs are clear, sweetened hydroalcoholic solutions intended for oral use and are usually flavored to enhance their palatability.**
- **Nonmedicated elixirs are employed as vehicles;**
- **Medicated elixirs are used for the therapeutic effect of the medicinal substances they contain.**

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

53

- **Compared with syrups, elixirs are usually less sweet and less viscous.**
- **Elixirs are better able than aqueous syrups to maintain both water-soluble and alcohol-soluble components in solution.**
- **Each elixir requires a specific blend of alcohol and water to maintain all of the components in solution.**

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

54

- **In addition to alcohol and water, other solvents, such as glycerin and propylene glycol, are frequently employed in elixirs as adjunctive solvents.**
- **Although many elixirs are sweetened with sucrose or with a sucrose syrup, some use sorbitol, glycerin, and/or artificial sweeteners.**

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

55

- **All elixirs contain flavorings to increase their palatability, and most elixirs have coloring agents to enhance their appearance.**
- **Elixirs containing more than 10 to 20% of alcohol are usually self-preserving and do not require the addition of an antimicrobial agent.**

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

56

- **One advantage of elixirs over their counterpart drugs in solid dosage forms is the flexibility and ease of dosage administration to patients who have difficulty swallowing solid forms.**
- **A disadvantage of elixirs for children and for adults who choose to avoid alcohol is their alcoholic content.**
- **Elixirs should be stored in tight, light-resistant containers and protected from excessive heat.**

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

57

(2-1) Preparation of Elixirs

- **Elixirs are usually prepared by simple solution with agitation and/or by admixture of two or more liquid ingredients.**
- **Alcohol-soluble and water-soluble components are generally dissolved separately in alcohol and in purified water, respectively.**

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

58

- Then the aqueous solution is added to the alcoholic solution to maintain the highest possible alcoholic strength at all times so that minimal separation of the alcohol-soluble components occurs.
- When the two solutions are completely mixed, the mixture is made to volume with the specified solvent or vehicle.

Frequently the final mixture will be cloudy because of separation of some of the flavoring oils by the reduced alcoholic concentration.

Talc
Filter

(2-2) Nonmedicated Elixirs

Nonmedicated elixirs may be useful to the pharmacist in the extemporaneous filling of prescriptions involving

- (a) the addition of a therapeutic agent to a pleasant-tasting vehicle,**
- (b) dilution of an existing medicated elixir.**

- **In selecting a liquid vehicle for a drug substance, the pharmacist should be concerned with the solubility and stability of the drug substance in water and alcohol.**

- **All components should be chemically and physically compatible.**



(2-3) Medicated Elixirs

- **Antihistamines elixirs are useful primarily in the symptomatic relief of certain allergic disorders.**
- **The most common untoward effect is sedation.**
- **Other common adverse effects include dryness of the nose, throat, and mouth; dizziness; and disturbed concentration.**

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

63

Barbiturate sedative/hypnotic elixirs

- **Barbiturates are administered in small doses in the daytime hours as sedatives to reduce restlessness and emotional tension.**
- **Greater doses may be given before bedtime as hypnotics to release insomnia.**

long-acting
intermediate-acting
short-acting
ultrashort-acting

phenobarbital
amobarbital
pentobarbital
secobarbital
thiopental

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

64

Phenobarbital Elixir

- **Phenobarbital elixir is formulated to contain phenobarbital 0.4%, which provides about 20 mg of drug per teaspoonful (5ml) of elixir.**

Orange oil
Colored red
Syrup
Glycerin

Digoxin Elixir

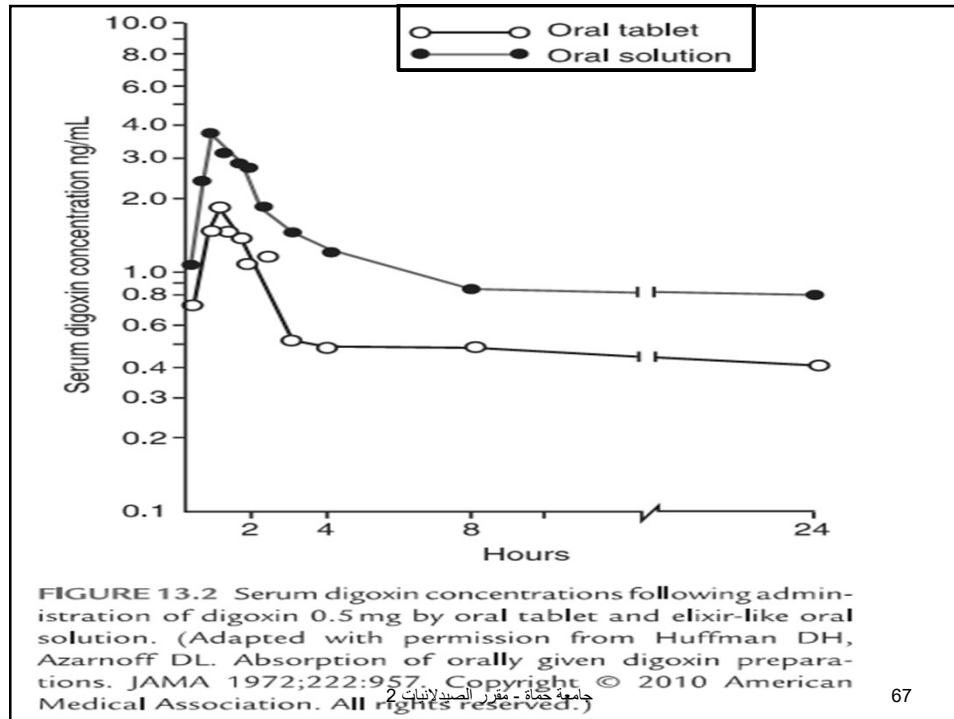
Digoxin is poisonous, and its dose must be carefully determined and administered to each individual patient.

The official elixir contains about 10% of alcohol.

Dropper

100 ml elixir
4.5 mg to 5.25 mg
0.25 mg/5mL teaspoonful

Cardiotonic agent
1.5 mg initial therapy
0.5 mg maintenance therapy



67

3- Tinctures

- Tinctures are alcoholic or hydroalcoholic solutions prepared from vegetable materials or from chemical substances.
- They vary in method of preparation, strength of the active ingredient, alcoholic content, and intended use in medicine or pharmacy.

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

68

- **Depending on the preparation, tinctures contain alcohol in amounts ranging from approximately 15 to 80%.**
- **The alcohol content protects against microbial growth and keeps the alcohol-soluble extractives in solution.**
- **In addition to alcohol, other solvents, such as glycerin, may be employed.**

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

69

- **Tinctures must be tightly stoppered and not exposed to excessive temperatures.**
- **Many tinctures must be stored in light-resistant containers and protected from sunlight.**

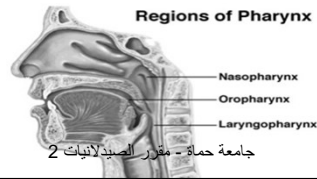
Paregoric (صبغة الأفيون الكافورية):
camphorated tincture of opium

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

70

4- Gargles

- ★ **Gargles are aqueous solutions frequently containing antiseptics, antibiotics and/or anesthetics used for treating the pharynx (throat) and nasopharynx by forcing air from the lungs through the gargle, which is held in the throat; subsequently, the gargle is expectorated.**
- ★ **Many gargles must be diluted with water prior to use. Although mouthwashes are considered as a separate class of pharmaceuticals many are used as gargles, either as is, or diluted with water.**
- ★ **The product should be labeled so that it cannot be mistaken for preparations intended for internal administration.**



71

4- Gargles

The use of alcohol as a co-solvent may act to enhance the antimicrobial properties of the therapeutic agent.

Other formulation components are frequently required to enhance the **palatability** and **acceptability** of the preparation.

These **include** preservatives, colours, flavouring agents and **non-cariogenic** sweetening agents.

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

72

5. Proper Administration and Use of Liquid Peroral Dosage Forms

- **The liquid dosage forms should be measured out in calibrated devices for administration.**
- **Even though these are liquids, it is recommended that the patient follow the administration of the liquid dosage form with a glassful of water.**

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

73

- **The pharmacist must be careful in the selection of liquid products given the patient's history and other concurrent medicines.**

Diabetic patient
Antabuse-like activity
Another drug-drowsiness

جامعة حماة - مقرر الصيدلانيات 2

74