

PHARMACEUTICS 2

Practical Section



Ph.D & *Dr*
Bassel Hussein *Tammam Shaker*



2019-2020

القطورات الأذنية

The Ear Drops

القطورات الأذنية : هي من الأشكال الصيدلانية السائلة ، تستخدم لعلاج الأذن الوسطى و الخارجية / القناة السمعية . سواء لمعالجة الالتهاب أو مسكنة للألم أو مرطبة ومزيله لشمع الأذن (الصملاخ) .

ماهي المواد التي يجب أن تتواجد في القطورات الأذنية :

- 1- مادة فعالة
- 2- مواد حافظة
- 3- محل مناسب
- 4- مواد رافعة للزوجة

ماهي مراحل تحضير القطورات الأذنية :

- 1- الوزن .
- 2- السحق أو تنعيم المساحيق .
- 3- حل المواد في محل المناسب .
- 4- اجراء عملية الترشيح من خلال مرشح بفتحات مناسبة .
- 5- التعبئة ضمن عبوات مناسبة .
- 6- العنونة أو الصاقة .

A. Sodium Bicarbonate Ear Drop:

Sodium Bicarbonate	2.5 g
Glycerol	15 ml
Purified Water Q.S	50ml

Method of preparation:

- 1-Dissolve the Sodium Bicarbonate in about 30 ml of Purified Water.
- 2- Add the Glycerol with mixing and string well.
- 3- Complete the volume with Sufficient Purified Water.

Action and use:

For the softening and removal of earwax.

B. Gentamicin sulphate 0.1% otic solution:

Gentamicin sulphate	100mg
Glycerol	30ml
Purified Water Q.S	100ml

Method of preparation:

- 1- Dissolve Gentamicin sulphate in about 50ml of Purified Water and mix well.
- 2- Add quantity sufficient of glycerol to the previous solution and mix well.
- 3- Complete the volume with Sufficient Purified Water.

Use of preparation:

Antibiotic for treatment of local infections of ear.

C. Lidocaine Hydrochloride 0.5% otic solution:

Lidocaine Hydrochloride	500mg
Glycerol	50ml
Propylene glycol to	100ml

Method of preparation:

- 1-Add Lidocaine Hydrochloride to glycerol and mix well.
- 2- Complete the volume by adding quantity sufficient of Propylene glycol and mix well.

Use of preparation:

Local anaesthetic.

D. Ephedrine nasal drop:

Ephedrine Hydrochloride	0.5g
Chlorbutol	0.5g
Sodium chloride	0.5g
Water to	100ml

Note: Chlorbutol is a volatile substance that dissolves very slowly in the cold water.

Method of preparation:

- 1- Select a conical flask with a suitable stopper.
- 2- Heat about 60ml water to 60°C into the conical flask.
- 3- Add Chlorbutol to the hot water and close the flask by a stopper and shake well until it dissolves.

4- Cool the solution at room temperature, then add and dissolve the other ingredients.

5- Complete the volume with water.

Note: the solution is to be used in the nasal cavity in contact with mucous membranes and should be clarified by making filtration before complete the volume.

القطورات العينية The Eye Drops

التعريف: هي مستحضرات سائلة عقيمة خالية من البيروجين المعدة للإدخال داخل العين أو الملتحمة.

تحتوي القطورات العينية إضافة للمواد الفعالة عدداً من السواغات تتضمن:

الوقاءات أو المحاليل الدارئة، المواد الحافظة، العوامل المعادلة للتوتر، مضادات الأكسدة، رافعات اللزوجة، العوامل المخلبة.

الشروط الواجب توفرها في تحضير المحاليل العينية:

- 1-النقاوة: يجب خلو المحاليل العينية من الأجسام الغريبة و التي تزال عادةً بالترشيح.
- 2- معادلة الضغط الحلوي: يملك السائل الدمعي قيمة ضغط حلوي معادل لقيمة الضغط الحلوي لمحلول كلور الصوديوم بتركيز 0.9%، و مع ذلك تستطيع العين أن تتحمل دون حدوث ألم أتخريش تقطير محاليل تعادل في ضغطها الحلوي توتر محاليل من كلور الصوديوم بتركيز تتراوح بين 0.7% و 1.4%.
- 3-درجة ال PH و الوقاء: يجب الحفاظ على قيمة باهاء للمحاليل العينية تضمن ثباتية قصوى للمواد الفعالة، عندما يتم تقطير المحلول العيني داخل العين فإن وقاء الدموع يعدل بسرعة باهاء المحلول إلى باهاء السائل الدمعي الوقاءات المستخدمة في القطورات العينية

Buffer name	Composition	Ph range
Borate buffer	Boric acid /Borax	6.8- 9.1
Phosphate buffer	Sodium acid phosphate / sodium phosphate	4.5- 8.5
Citrate buffer	Citric acid /sodium citrate	2.5-6.5

- 4-العقامة: يجب أن تكون المحاليل العينية عقيمة، حيث يمكن الحصول على أفضل تعقيم بالترشيح باستخدام مرشح ميكرونية عقيمة تتراوح ابعاد فتحاتها 0.2 - 0.45 ميكرومتر و يتم جمع السائل المرشح ضمن أوعية عقيمة.

يوجد طرق تعقيم أخرى تتضمن الحرارة الجافة- الحرارة الرطبة (البخار تحت الضغط الأتوكلاف) و التعقيم بالغاز (غاز أوكسيد الاتيلين).

الحفظ: يتم إضافة عوامل حافظة للمحاليل العينية و الأكثر استخداماً هو كلوربوتانول 0.5%- بنز الكونيوم كلورايد 0.013% و كلور هيكنز يدين اسيتات 0.01%.

رافعات الزوجة: عند زيادة لزوجة المحاليل العينية ستطول فترة بقاء الدواء داخل العين مما يكسب زمن أطول لامتناس الدواء و إطالة تأثيره.

أكثر رافعات الزوجة استخداماً هي ميتيل سللوز 2%، هيدروكسي اثيل سللوز 0.8%، بولي فينيل الكحول 1.7% 1.4% PVP الكحول 1.4%، هيدروكسي بروبيل ميتيل سللوز 1%.

العوامل المخلبة: مثل صوديوم اديتات 0.1% حيث تستخدم لإزالة شوارد المعادن الثقيلة التي تساهم في أكسدة المواد الفعالة و بالتالي تغيير التركيب ، حيث تشكل العوامل المخلبة معقد مع هذه الشوارد و تعزز ثباتية الدواء.

تعديل التوتر السطحي (تحضير محاليل معادلة للضغط الحلوي):

تحضر المحاليل العينية معادلة للضغط الحلوي لسوائل الجسم (معادلة للتوتر) بإضافة بعض المواد المنحلة و غير الفعالة علاجياً إذا كان المحلول منخفض الضغط الحلوي أو بالتمديد إذا كان المحلول مرتفع الضغط الحلوي.

عادةً ما يتم إضافة الغلوكوز أو كلور الصوديوم للمحاليل منخفضة التوتر للدخال عبر الوريد، أو إضافة كلور الصوديوم أو حمض البور للمحاليل العينية.

الحسابات المعتمدة على انخفاض درجة التجمد:

نستطيع حساب كمية المادة المعدلة للتوتر التي يجب إضافتها للمحلول منخفض التوتر باستخدام معادلة شيفروتييه- لومير:

$$W = \frac{\Delta t - \Delta f1}{\Delta f2}$$

$$\Delta f2$$

W وزن المادة المعدلة للتوتر اللازم إضافتها ل100مل من المحلول المراد تعديل ضغطه الحلوي.

Δt انخفاض درجة انجماد السائل الدمعي و وصل الدم و تعادل 0.52 س⁵

$\Delta f1$ انخفاض درجة انجماد المحلول المراد معادلة ضغطه الحلوي.

انخفاض درجة انجماد محلول المادة المعدلة للضغط الحلوي بتركيز 1% و تساوي 0.58 بالنسبة لمحلول كلور الوديوم $\Delta f2$ بتركيز 1%.

مثال: احسب الكمية المطلوبة من كلور الصوديوم لجعل المحلول التالي معادل للتوتر:

فينكائين هيدروكلورايد 0.5 غ

حمض البور 0.5 غ

ماء معقم ومقطر م.ك 100مل

علماً بأن انخفاض درجة انجماد محلول فينكائين هيدروكلورايد بتركيز 0.5% هي 0.06س⁵

انخفاض درجة انجماد محلول حمض البور بتركيز 0.5% هي 0.14س⁵

انخفاض درجة انجماد محلول كلور الصوديوم بتركيز 1% هي 0.58س⁵

ΔfI هي محصلة جمع انخفاض درجتي انجمادالمادتين.

$$\Delta fI = 0.14 + 0.6 = 0.2 \text{ س}$$

بتطبيق المعادلة و $0.55 = 0.58 / (0.2 - 0.52)$ غ كلور الصوديوم

2-طريقة التمديد:

يتم في هذه الطريقة حساب الحجم اللازم من الماء المقطر لحل المادة و جعلها معادلة للتوتر من ثم تكملة الحجم بمحلول معادل للتوتر.

$$ح = ك * م * 111.1$$

ح: حساب الحجم لازم من الماء المقطر لحل المادة و جعلها معادلة للتوتر.

ك: كمية المادة

م: المعادل من كلور الصوديوم، حيث يعرف المعادل من كلر الصوديوم بما يلي:

هي كمية كلور الصوديوم و المعادلة ل 1 غ من المادة حلوياً.

مثال: اجعل 50 مل من محلول كلورايد الكوكائين 1% معادل للتوتر

$$ح = ك * م * 111.1$$

ك: كمية كلورايد الكوكائين 0.5 غ

م: المعادل من كلور الصوديوم ل 1 غ من كلورايد الكوكائين وهي 0.16

$$ح = 0.5 * 0.16 * 111.1 = 8.88 \text{ مل}$$

أي نقوم بحل كلورايد الكوكائين ب 8.88 مل من الماء المقطر و نكمل إلى حجم 50 مل بمحلول كلور الصوديوم المعادل للتوتر.

The Eye Drops

The third Lecture

المستحضرات الحقنية

The Parenteral products

تعريف: تعرف المستحضرات الحقنية بأنها أشكال صيدلانية عقيمة خالية من البيروجين معدة للإعطاء أو الإدخال عبر الأوعية الدموية أو الأنسجة أو فراغات الأنسجة.

عادةً ما تقسم المستحضرات الحقنية إلى سوائل حقنية ذات حجم كبير أو صغير.

المستحضرات ذات الحجم الصغير يمكن تعبئتها في امبولات وحيدة الجرعة أو سرنجات جاهزة للإعطاء (معبأة مسبقاً) pre- filled syringes.

المستحضرات ذات الحجم الكبير تتضمن سوائل التسريب- التغذية الحقنية- محاليل؟ - الدليزة.

يتم استخدام الإعطاء الحقني للأسباب التالية:

- 1- للحصول على التأثير الأسرع للدواء.
 - 2- في الحالات التي لا يمكن إعطاء الدواء فمويًا.
 - 3- لمعالجة المرضى فاقد الوعي .
 - 4- للحصول على معالجة سريعة في حالات التجفاف و عدم التوازن الشاردي.
 - 5- لنقل الدواء للموقع المستهدف.
 - 6- للحصول على تأثير موضعي.
- طرق إدخال المستحضرات الحقنية:

1- الحقن أو التسريب داخل الوريد Intravenous injection or infusion

2- الحقن تحت الجلد Subcutaneous injection

3- الحقن داخل العضلة Intramuscular injection.

4- الحقن داخل الأدمة Intradermal injection

5- الحقن داخل الشريان Intra- arterial injection

6- الحقن القلبي Intra- cardiac injection

7- الحقن الشوكي Intra- spinal injection

8- الحقن داخل المفصل Intra- articular injection

صياغة المستحضرات الحقنية:

1- الماء المعد للحقن WFI:

يجب أن يكون خال من البيروجينات و يملك نقاوة كيميائية عالية، و يحضر بالتقطير.

2- العوامل المضادة للجراثيم: تستخدم للفيالات متعددة الجرعات مثل الميثيل بارابين، البروبيل بارابين، الثيميروسال.

3- مضادات الأكسدة: مثل الميتابيسولفيت و البيسولفيت و العوامل المخلبة مثل اديتات الصوديوم.

4- الوقاءات (المحاليل الدارئة): درجة الباهاء المثالية للمستحضرات الحقنية هي 7.4 لكن هذه الدرجة يمكن أن لا تكون مناسبة لثباتية عدد من المواد الدوائية و يمكن صياغة الحقن بدرجات باهاء مختلفة، حيث يتم إضافة الوقاءات و التي تسمح لسوائل الجسم بتعديل درجة الباهاء بعد الحقن.

تتضمن الوقاءات المستخدمة الأسيتات، ووقاءات الفوسفات و السيترات.

المواد المعدلة للتوتر: يجب أن تكون المستحضرات الحقنية معادلة للتوتر و تملك نفس الضغط الحلوي لبلازما الدم للمحافظة على أغشية خلايا الدم الحمراء الناضجة.

يتم إضافة كلور الصوديوم أو الغلوكوز و أحياناً المانيتول للمحاليل منخفضة التوتر.

كلور الصوديوم هو الأكثر توافقاً مع معظم الأدوية و يستخدم كعامل معدل للتوتر بشكل أكثر من المادتين السابقتين.

يتم تحضير المحاليل الحقنية بضغط حلوي معادل للضغط الحلوي لمحلول كلور الصوديوم بتركيز 0.9%.

يمكن حساب كمية المادة المعادلة للتوتر أو التمديد المطلوب للحصول على محلول معادل للتوتر اعتماداً على انخفاض درجة الانجماد.

يكون انخفاض درجة انجماد بلازما الدم و السائل الدمعي 0.52 س⁵ و هذا يعني بأن أي محلول يساوي انخفاض درجة انجماده 0.52 س⁵ يملك نفس الضغط الحلوي لسوائل الجسم.

نستطيع حساب كمية المادة المعدلة للتوتر التي يجب إضافتها للمحلول منخفض التوتر باستخدام معادلة شيفروتيه- لومير:

$$W = \frac{\Delta t - \Delta f1}{\Delta f2}$$

W وزن المادة المعدلة للتوتر اللازم إضافتها ل100مل من المحلول المراد تعديل ضغطه الحلولي.

Δt انخفاض درجة انجماد السائل الدمعي و مصل الدم و تعادل 0.52 س⁵

$\Delta f1$ انخفاض درجة انجماد المحلول المراد معادلة ضغطه الحلولي.

انخفاض درجة انجماد محلول المادة المعدلة للضغط الحلولي بتركيز 1% وتساوي 0.58 بالنسبة لمحلول كلور الوديوم بتركيز 1%

The Parenteral products

Definition:

Parenteral products are sterile pharmaceutical dosage forms administered or infused into vessels, tissues or tissues spaces.

Parenteral products are generally classified into small or large volume parenteral fluids.

- ☐ ☐ Small volume parenteral can be packed as single dose ampoules or pre-filled syringes.
- ☐ ☐ Large volume parenteral includes infusion fluids, total parenteral nutrition TPN, dialysis fluids and irrigation solutions.

Parenteral route is used:

- ☐ ☐ To get a faster drug action
- ☐ ☐ In cases where the drug cannot be given orally
- ☐ ☐ To provide therapy to unconscious patients.
- ☐ ☐ To obtain a rapid treatment of dehydration and electrolyte imbalance.
- ☐ ☐ To deliver the medicine to a target site.
- ☐ ☐ To obtain a local effect.

Routes of administration for parenteral products

- ☐ ☐ Intravenous injection or infusion
- ☐ ☐ Subcutaneous injection
- ☐ ☐ Intramuscular injection
- ☐ ☐ Intradermal injection
- ☐ ☐ Intra-arterial injection
- ☐ ☐ Intra-cardiac injection
- ☐ ☐ Intra-spinal injection
- ☐ ☐ Intra-articular injection

Formulation of parenteral products:

1- **Water for injection WFI:** must be free pyrogens and has high chemical purity.

The BP 2001 considers that WFI can only be prepared by distillation.

2- **Antimicrobial agents:** for multiple dose vials. Example: benzyl alcohol, chlorocresol, phenol and thimerosal such as methyl paraben, propyl paraben.

1- **Antioxidants agents:** such as bisulfite and metabisulfite , in case if the active ingredient could be degraded by oxidation. Chelating agent such as EDTA or citric acid can also be used.

4- **Buffers:** the optimal ph of parenteral preparations is 7.4. such pH value may not be suitable for the stability of many drug substances.

And the injection is formed with different pH . Buffers are added in a way that allows the body fluids to adjust the PH of the product after injection. Buffers used in Parenteral products includes:

Acetate , citrate and phosphate buffers.

5- **Tonicity adjustment substances:** injections should be isotonic and should have the same osmotic pressure as blood plasma in order to maintain the membrane of red cells unaltered.

Water – based hypotonic solutions are rendered isotonic by adding sodium chloride, glucose, and sometimes mannitol.

Sodium chloride is more compatible with most drugs and used as a tonicity –adjusting agent more than the other two substances.

Parenteral solutions are made isotonic with 0.9% sodium chloride solution.

The amount of solute (adjusting substance) or the required dilution to achieve isotonicity can be calculated based on the freezing point depression.

The freezing point depression of blood, plasma and tears is -0.52 oc , that means each solution has a freezing point depression equals -0.52 oc has the same osmotic pressure as body fluids.

Hypotonic solutions have a lower freezing point depression needs to add a solute to decrease a freezing point depression to -0.52 oc

We can calculate the amount of adjusting substance which be added to hypotonic solution by using **lumiere - Chyvrutieh equation** :

$$W = \frac{\Delta t - \Delta f1}{\Delta f2}$$

$$\Delta f2$$

W is the concentration of the adjusting substance /100 ml of distilled deionized water (%w/v) .

Δt = the freezing point depression of both blood serum and tears.

Its equal = |- 0.52 | \rightarrow 0.52°C .

$\Delta f1$ = the freezing point depression of the unadjusted hypotonic solution.

$\Delta f2$ = the freezing point depression of a 1% w/v concentration of the adjusting substance.

Note: $\Delta f_2 = -0.58$ in sodium chloride solution 1% w/v concentration.

Adrenaline I.V injection:

Adrenaline	0.1g
Sodium metabisulfite	0.05g
Sodium chloride	q.s
1N Hydrochloric acid	q.s
Water for injection (WFI) to make	100ml

Method of preparation:

1- Calculate the quantities of Sodium chloride required to make the injection isotonic, based on the depression of freezing point caused by the solution components adrenaline hydrochloride and Sodium metabisulfite by applying the values of freezing point depression for the substances.

□ □ The freezing point of depression of a 1%w/v solution of Adrenaline hydrochloride is 0.17°C

□ □ The freezing point of depression of a 1%w/v solution of Sodium metabisulfite is 0.39°C

□ □ The freezing point of depression of a 1%w/v solution of Sodium chloride is 0.58°C

2- Dissolve Sodium chloride in 90ml of WFI (Water for injection) in a conical flask, add Sodium metabisulfite.

3- Add the required amount of Hydrochloric acid 1N to make the pH of the solution between 3.5 -4.

4- Dissolve Adrenaline in the resulting solution and make sure that the active ingredient dissolves completely.

5- Check the pH of the final solution which should be in the range between 3.5-4. Use the pH meter.

Action and use:

Adrenaline is a sympathomimetic agent, it is potent stimulate of both α and β adrenergic receptors.

Adrenaline is used as relief of bronchial spasm, acute allergy for cardiovascular resuscitation as well as anaphylactic shock.

LidocaineHCl 2%

Parenteral (Vials)

The formula :

Items	Materials	Quantity (g) in 100 ml of the injection liquid	Acting
1	LidocaineHCl	2.000	local anesthetic drug (IM) , antiarrhythmic drug (IV)
2	NaH ₂ PO ₄	0.400	Buffering agent , Sequestering agent
3	NaOH 1N	Drops (25)	pH adjusting agent
4	Benzyl alcohol	0.500	Preservative
5	NaCl	Q.S	Making the liquid an isotonic solution
6	WFI	Q.S to 100 ml	Solvent

The preparation :

1. According to the USP 30 the parenteral activity and stability pH = 5 → 7 so we need to add a buffer agent (NaH₂PO₄) & adjusting agent (NaOH 1N ≈ 25 drops) to reach that range .

So the buffer solution is NaH₂PO₄ + NaOH 1N .

2. we must calculate the NaCl quantity to make the liquid an iso-tonic solution by applying **lumiere - Chyvrutieh** equation :

$$W = \frac{\Delta t - \Delta f1}{\Delta f2}$$

Item 1 : 1% → FPD = 0.12 °C , 2% → FPD = 0.24 °C

Item 2 : 1% → FPD = 0.20 °C , 0.4% → FPD = 0.08 °C

Item 4 : 1% → FPD = 0.10 °C , 0.5% → FPD = 0.05 °C

$\Delta t = 0.52^\circ\text{C}$, $\Delta 1 = 0.37^\circ\text{C}$, $\Delta 2 = 0.58^\circ\text{C}$ → NaCl = 0.258g/100g

- first we must measure the volume of the WFI weight by a suitable beaker .
- in the same beaker weigh 50 g of WFI then dissolve in it the items (1-2-5)
- then put the beaker in a warm water bath (65°C) and dissolve the init item 4 (needs heat to be dissolve) .
- add a drops of NaOH 1N (25 drops) and measure the pH ,it should be 5 → 7 .
- then complete the volume into 100 ml by WFI and measure the pH again .
- sterilize the liquid by the filtering way then by the Autoclave .

Thiamine HCl (Vit.B1) 2.5 %

Parenteral (Ampoules)

The formula :

Items	Material	Quantity (g) in 100 ml of water	Acting
1	Vita.B1 (Thiamine HCl)	2.500	Vitamin for the nerve's inflammatory diseases
2	Citric acid	0.025	pH adjusting agent = acidifying agent , plus it prevents the formation of colored complex between Na^+ + propyl gallate, antioxidant by its sequestering capacity
3	Chlorobutanol	0.500	Preservative
4	NaCl	Q.S	Making the liquid an iso-tonic solution
5	WFI	Q.S to 100 ml	solvent
6	Hydroquinone	0.010	Antioxidant
7	Propel gallate	0.0500	Antioxidant – preservative

The preparation :

1-According to the USP 30 the parenteral's activity and stability pH= 2.5→ 4.5 so we need to add a pH adjusting agent (Citric acid) to reach that range (Vita. B1 is very sensitive to the powerful acids like HCl) .

2- we must calculate the NaCl's quantity to make the hypotonic liquid an isotonic solution by applying **lumiere - Chyvrutic** equation :

$$\text{NaCl q \%} = \frac{\Delta t - \Delta 1}{\Delta 2}$$

Item 1 : 1% → FPD = 0.14 °C , 2.5% → FPD = 0.35 °C

Item 2 : 1% → FPD = 0.10 °C , 0.025% → FPD = 0.0025 °C

Item 3 : 1% → FPD = 0.14 °C , 0.5% → FPD = 0.07 °C

$\Delta t = 0.52^\circ\text{C}$, $\Delta 1 = 0.4225^\circ\text{C}$, $\Delta 2 = 0.58^\circ\text{C} \rightarrow \text{NaCl} = 0.168\text{g}/100\text{g}$

- first we must measure the volume of the WFI weight by a suitable beaker .
- in the same beaker weigh 50 g of WFI then dissolve in it the items (1-2-3-4-6-7) by heat on a water bath (50°C be cause 1 in heat sensitive) if necessary because 7 is slightly soluble in water 1g needs 286ml of water at 25°C then cool to room temperature .
- measure the pH it should be 2.5→ 4.5 .
- then complete the volume into 100 ml and measure the pH again .
- sterile the liquid by a 0.2µm filter .

Note: we should be careful when we chose the antioxidant materials in this parenteral , so we must avoid using S compounds Like Na sulfite (Na_2SO_3) or that's will sabotage Vita.B1 and forming 2-methyl amino pyrimidine 5- methyl sulfonic .

المستحلبات

Emulsions

تعريف: المستحلب هو مزيج من سائلين (زيت و ماء) غير قابلين للامتزاج طبيعياً ولذلك يضاف له العوامل الاستحلابية. ويمكن تعريفها بأنها جمل مبعثرة تتألف من طور سائل داخلي مبعثر على شكل قطيرات دقيقة و موزعة ضمن الطور السائل الخارجي المستمر.

من جهة أخرى يتكون الطور الداخلي في المعلقات من أجزاء صلبة دقيقة غير منحلة مبعثرة ضمن الطور السائل الخارجي المستمر.

المستحلبات كالمعلقات جمل غير ثابتة ، عندما تكون قطيرات الداخلي صغيرة جداً يكون المستحلب أكثر ثباتاً. يمكن الحصول على مستحلب ثابت مؤلف من سائلين غير قابلين للامتزاج باستخدام العامل الاستحلابي.

التطبيقات الصيدلانية للمستحلبات:

- 1- للإدخال الفموي أو الموضعي أو الشرجي للزيوت و المواد الدوائية المنحلة بالزيت.
- 2- عند الجمع بين مواد دوائية منحلة بالماء مع مواد دوائية منحلة بالزيت في صيغة واحدة.
- 3- لتحسين طعم المواد الدوائية المنحلة بالزيت عند الإعطاء الفموي.
- 4- لتعزيز امتصاص المواد المنحلة بالزيت من خلال الحاجز المعوي.
- 5- للإدخال عبر الحقن العضلي لبعض اللقاحات المنحلة بالماء لضمان التحرر البطيء و تحقيق فعالية أكبر و مناعة مطولة.
- 6- للتغذية الحقنية.

أنماط المستحلب:

- 1- مستحلب من نمط زيت في ماء (ز/م)
- 2- مستحلب من نمط ماء في زيت (م/ز)
- 3- مستحلبات متعددة الأطوار (م/ز/م) حيث تستخدم غالباً في الجمل مطولة التأثير.

يجب أن تكون المستحلبات المعطاة فموياً أو عن طريق الحقن الوريدي من نمط ز/م بينما يمكن أن تكون المستحلبات المعطاة بالحقن العضلي من نمط ز/م أو م/ز.

عادةً ما تعتمد أنماط المستحلب على كمية الطورين (تكون بشكل عام كمية الطور الخارجي هي الأكبر)، لكن في بعض الحالات من نمط ز/م يمكن للطور الزيتي الداخلي أن يصل لنسبة 74% قبل حصول حادثة انقلاب النمط حيث يصبح م/ز. وفي نمط م/ز يمكن للطور المائي الداخلي أن يصل لنسبة 40% قبل حصول حادثة انقلاب النمط و يصبح ز/م لذلك فإن المستحلبات من نمط ز/م تكون أكثر ثباتاً فيزيائياً من نمط م/ز.

عملياً تعتمد انماط المستحلبات على درجة ت.م.ز.

يعبر التوازن المائي الزيتي للعوامل الفعالة على السطح (الاستحلابية) برقم يدل على مدى حب العامل للماء أو الزيت فكلما كانت قيمة التوازن كبيرة كلما كان العامل أكثر حباً للماء.

تعتمد درجة ت.م.ز للعامل الفعال على السطح على المجموعات المحبة للزيت أو المجموعات المحبة للماء للعوامل الفعالة على السطح.

إذا كانت قيمة ت.م.ز للعامل < 7 فهو يعطي نمط ز/م

إذا كانت قيمة ت.م.ز للعامل > 7 فهو يعطي نمط م/ز

العوامل الاستحلابية:

تكون هذه العوامل ضرورية لثبات المستحلبات حيث تقوم بخفض التوتر السطحي الداخلي و عمل طبقة رقيقة تمنع تجمع واندماج قطيرات الطور الداخلي.

يستخدم العامل الاستحلابي المحب للماء في مستحلبات من نمط ز/م.

تصنيف العوامل الفعالة على السطح:

أ- العوامل شرسبية الشحنة:

مثل مجموعات الكاربوكسيل $R-COOH$

و التي تقسم إلى:

1- الصوابين القلوية تعطي مستحلبات من نمط ز/م مثل زيئات البوتاسيوم و زيئات الصوديوم حيث تمتلك سلسلة حمض دسم واحدة.

2- الصوابين المعدنية تعطي مستحلبات من نمط م/ز مثل زيئات الكالسيوم و زيئات المغنزيوم حيث تمتلك سلسلتين من الحموض الدسمة.

3- الصوابين العضوية تعطي مستحلبات من نمط ز/م مثل شمعات التري إيتانول أمين

مجموعة الSulphate: تعطي مستحلبات من نمط ز/م مثل sodium lauryl sulphate

حيث تملك تأثيرات مطهرة (مضادة للجراثيم و الفطور) و قيمة ت.ز.م 40

ب- العوامل شرجبية الشحنة:

مثل مجموعات الأمونيوم الرباعية و تعطي مستحلبات من نمط ز/م و تملك فعالية مطهرة (مضادة للجراثيم و الفطور) و من أمثلتها :

1- السيتريميد 2- البنز الكونيوم 3- ديكالينيوم

ج- العوامل ثنائية الشحنة (المذبذبة):

حيث تملك مجموعات حمضية و قلوية و تتصرف كشارسبة أو شارجبة اعتماداً على PH الوسط.

حيث تصبح شارجبة في الوسط الحمضي و شارسبة في الوسط القلوي و مثل الفوسفوليبيدات كالليستين الموجود في البيض و يعطي نمط م/ز

د- العوامل غير المتشردة:

وهي العوامل الأكثر استخداماً لأنها متوافقة مع أغلب العوامل الفعالة و السواغات و المواد الدوائية، و الأكثر أماناً للاستخدام البشري و هي مناسبة للأشكال الموضعية و المعطاة داخلياً.

ومن أمثلتها:

1- استرات الغليكول مع الحموض الدسمة تعطي مستحلبات من نمط م/ز مثل شمعات البروبلين غليكول.

2- استرات الغليسيرول مع الحموض الدسمة تعطي مستحلبات من نمط م/ز مثل كوتينا GMS

(أحادية شمعات الغليسيرول)

3- استرات السوربيتان مع الحموض الدسمة و تدعى سبان 40-60-80-65-85 و تعطي مستحلبات من نمط م/ز باستثناء سبان 20 يعطي ز/م.

عند تثبيت مجموعات أوكسيد الاتيلين مكان الوظائف الغولية في المركبات السابقة نحصل على مركبات محبة للماء تسمى بولي سوربات أو توين و تعطي مستحلبات من نمط ز/م.

ي- العوامل الفعالة الطبيعية:

مثل الصمغ العربي و الجيلاتين و صمغ الكثيراء و تعطي نمط ز/م

ملاحظة: تحدث عملية الاستحلاب بسهولة أكثر عند الاستعانة بالحرارة (من 60-70 س⁵) لأن الحرارة تقوم بخفض التوتر السطحي بين الطورين و جعل القطيرات أكثر قابلية للامتزاج.

حيث تقوم الحرارة بصهر الشموع الزيتية الصلبة و تحويلها لسوائل بحيث تصبح قادرة على الامتزاج مع الماء لتشكيل الكريمات عند التبريد.

لكن يجب عدم التسخين (أكثر من 5 دقائق) لأن ذلك يؤدي لانفصال الشكل (التقشيد).

ملاحظة: العوامل الفعالة الشرجبية تكون أكثر سمية من العوامل الشرسبية و العوامل غير المتشردة لذلك تستخدم كمطهرات للأشكال الموضعية.

تحديد نمط المستحلبات:

1- طريقة التمديد بالماء:

يتصرف المستحلب من نمط ز/م كالماء لذلك عند إضافة قطرات من الماء سيتشكل مزيج متجانس لكن في حالة نمط م/ز لن يحدث الامتزاج مع الماء بسهولة.

2- طريقة التلوين:

إن ملون أحمر السودان محب للدهس لذلك لسيقوم بتلوين المستحلب من نمط م/ز عند مزجه معه أي سيقوم بتلوين الطور الزيتي الخارجي.

إن ملون أزرق المتيلين (مطهر) محب للماء لذلك لسيقوم بتلوين المستحلب من نمط ز/م عند مزجه معه أي سيقوم بتلوين الطور المائي الخارجي.

3- طريقة نقل الكهرباء:

ينقل الماء التيار الكهربائي بعكس الزيت لذلك فإن النمط ز/م سيقوم بنقل التيار الكهربائي.

ملاحظات حول صياغة المستحلبات:

1- يجب استخدام مضادات الأكسدة لحماية الزيوت من التآكل بالأكسدة حيث يتم إضافة مضادات الأكسدة للطور الزيتي.

2- يجب استخدام العوامل الحافظة نظراً لاحتواء المستحلبات على الماء و تحلل بالطور المائي.

تلعب اللزوجة دوراً كبيراً في ثباتية المستحلبات ، حيث يكون المستحلب أكثر ثباتاً عندما تكون اللزوجة مرتفعة. -2

Emulsions

Definition:

An emulsion is a mixture of two liquids that would not normally mix (oil&water). It can be defined as a dispersion system in which the dispersed phase consists of tiny globules of one liquid distributed throughout another liquid which is called the continuous phase. In another way, the dispersed phase in suspensions consists of solid parts that are not soluble in the continuous phase.

As suspensions, emulsions are systems that are unstable; when the globules of the dispersed phase are very small, the emulsion is more stable; the globules of the dispersed phase are usually in the range of 0.1 - 100 μm .

Stable emulsion can be formed from two immiscible liquids when we use an emulsifier.

Pharmaceutical applications of emulsions:

- 1- For oral, topical and rectal administration of oils and oil-soluble medicines.
- 2- To allow the combination of oil- and water-soluble drugs in one formulation.
- 3- To enhance the taste of oily substances given orally.
- 4- To enhance absorption of oil-soluble substances through the intestinal barrier, e.g. griseofulvin.
- 5- For intramuscular administration of some water-soluble vaccines allowing slow release and leading to more efficient and prolonged immunity.
- 6- For parenteral nutrition.

Emulsion types:

- 1- Oil-in-water emulsions (o/w)
- 2- Water-in-oil emulsions (w/o)
- 3- Multiple emulsions (w/o/w): often used for retarded action systems.

Emulsions given orally or by the intravenous route must be o/w, while for intramuscular administration can be o/w or w/o

Usually the Emulsion types depend on the quantity of these two phases (generally the biggest one is the dispersant phase) but in some cases of O/W types the oily phase (the dispersed phase) could reach the parentage of 74% of the form before the happening of the type inversion accident (type Inversion = becomes W/O)

And in the W/O type the aqueous phase (the dispersed phase) could reach the parentage of 40% of the form before the happening of the type inversion accident (type Inversion = becomes O/W), so emulsions O/W are more physical stable form than W/O forms.

So practically the emulsion types depend on the HLB degree (Hydrophilic Lipophilic Balance expresses by a number if the surfactant Hydrophilic or Lipophilic so if the value of HLB is higher that means the surfactant is more hydrophilic.

The surfactant HLB degree depends on the hydrophilic & lipophilic groups of the surfactants.

So if the surfactant's HLB was > 7 so it will produce O/W type.
And if the surfactant's HLB was < 7 so it will produce W/O type.

Emulsifying agents:

Emulsifying agents are necessary to stabilize emulsions.

They reduce the interfacial tension and make a film layer which prevents the coalescence of globules of the disperse phase.

If the emulsifying agent is hydrophilic, an o/w emulsion is used.

The classification of the surfactants:

A. the anionic surfactants:

- R-COOH (carboxyl groups):

1. the alkaline soaps : (O/W type) Na , K oleate (have one fatty acid's chain)

2. the mineral soaps : (W/O type) Mg , Ca oleate (two fatty acid's chains).
 3. the organic soaps : (O/W type) Triethanolamine stearate .
- sulfate groups: (O/W type) : SLS (Na lauryl sulfate = Na mono dodecyl sulfate
its HLB≈40).it has an antiseptic effect (antibacterial , antifungal)

B. the cationic surfactants : quarternary ammonium groups (O/W type) & they have an antiseptic (antibacterial & antifungal) activity :

1. Cetrimide (Cetavlon) .
2. Benzalkonium Cl .
3. Dequalinium Cl .

C. the amphoteric surfactants :they have the both acidic & basic groups , so their behavior as an anionic or a cationic depends on the media's pH .so in the acidic media they become cationic and the alkaline media they become ionic such as the Phospholipids , Lecithin of egg =W/O type .

D. the non- ionic surfactants : the most common used because they are compatible with the other types of the surfactants – form ingredients such as APIs and the most safe to human body so they are more

Appropriate for the topical or inner - oral forms (internal forms) :

1. glycol esters with fatty acids (W/O type) like : propylene glycol stearate .
2. glycerol esters with fatty acids (W/O type) like : Cutina GMS (glycerol monostearate).
- 3.Sorbitan esters with fatty acids : they are called Span 85-65-80-60-40 gives emulsions type (W/O) , except Span 20 gives emulsions type (O/W).

but the exchanging of P.E.G with—OH groups of the previous products will produce hydrophilic compounds called polysorbates = (Polyoxyethylene Sorbitan Fatty Acid Esters) Tween 20→80 : gives emulsions type (O/W).

E. a natural surfactants :

Acacia + gelatin (amphoteric)+ tragacanth are O/W type .

Note : the emulsification will be much easier if it done by heat

(60→70°C) because heat will decrease the surface tension between the two hot phases & making their drops more able to mix

Heating melts the solid oily waxes making them a liquids that are able to be mixed with water to form creams in coolness. But not for a long time of heating (≈5minutes) or that will cause the form separation (Cremage) .

Note : cationic surfactants are more toxic than anionic and nonionic so we can use them as antiseptics for local forms.

Determination of the emulsions type :

1. the dilution with water :

The type O/W acts as it was a water so the addition of water drops to it will form a uniformity mixture, but in case of W/O it will not be mixed with water easily.

2. the coloring :

The color of Sudan red III is lipophilic so it will color the type of W/O when we mix them together = it colors the oily dispersant phase.

The color of methylene blue (antiseptic) is hydrophilic so it will color the type of O/W when we mix them together it colors the aqueous dispersant phase.

3. the electricity transfer :

The water can transfer the electricity but oil isn't so, so only the type of O/W will transfer the electricity.

Notes about Formulation of Emulsions:

1- We have to use Antioxidants to protect oils from degradation by oxidation; antioxidants will add to the oily phase.

2- We have to use Preservatives agents because emulsions contain water which dissolved in the aqueous phase.

3- Viscosity played a big role in the stability of emulsions; the emulsion is more stable when the viscosity is high.

Preparation of Emulsion by dry gum method

Emulsion of Paraffin oil:

Paraffin oil	12ml
Acacia	Q.S
Preservative agent	Q.S
Purified water to make	Q.S to 30ml

Preparation of primary emulsion:

Before we start to prepare the primary emulsion we have to know the quantities of oil, gum, and water which we used it to prepare the emulsion.

The rate is : (3 oil- 2 water- 1 gum), the quantities are:

(12ml oil- 8ml water- 4g gum)

- 1- In a dry mortar put all the quantity of oil (12ml)
- 2- Then add the quantity of gum and disperse the gum with oil immediately with gentle grinding.
- 3- Add all the water (8ml) to mixture of oil and gum, and grinding the mixture very well, we still stirring very well until the primary emulsion is formed which has to be thick and viscose.
- 4- Continue grind the primary emulsion after formed it about 5 minutes.

Preparation of final emulsion:

- 1- Gradually add to the primary emulsion small quantity of water, ensuring mix very well before new adding to get 30ml of emulsion.

Preparation of Emulsion by wet gum method

Emulsion of Paraffin oil:

Paraffin oil	12ml
Acacia	Q.S
Preservative agent	Q.S
Purified water to make	Q.S to 30ml

Preparation of primary emulsion:

To prepare the primary emulsion by wet gum method, we use the same quantities of oil, water, and gum which we used it by dry gum method which are (3 oil- 2 water- 1 gum).

1-prepare a homogenous mucilage by using the known rate of gum and water (4g of gum and 8ml of water) in a mortar.

2-Gradually add the oil with contentions grinding in small portions (about 1ml in each addition), we don't add the next addition before emulsification the previous addition.

Sometimes before adding all the quantity of oil the viscosity of primary emulsion may be high, in this case we add few drops of water and stir well to reduce the viscosity then continue adding the oil.

3- Add the remaining quantity of water to the primary emulsion gradually with continues stirring to get the final volume of emulsion.

EXAMPLES OF ORAL EMULSIONS

Mineral Oil Emulsion

Mineral oil emulsion, or liquid petrolatum emulsion, is an o/w emulsion prepared from the following formula:

Mineral oil	500 mL
Acacia (finely powdered)	125 g
Syrup	100 mL
Vanillin	40 mg
Alcohol	60 mL
Purified water, to make	1000 mL

Method of preparation:

A) Dry gum method:

- 1- It is prepared by the dry gum method (4:2:1), mixing the oil with the acacia, the wanted quantities in this method are (500ml of oil, 250ml of water, 125g of Acacia).
- 2- Measure the Mineral oil in a dry cylinder.
- 3- Measure 250 mL of the water of to prepare the primary emulsion.
- 4- Weigh acacia gum and add it to the mineral oil on mortar and mix lightly.
- 5- Immediately add all the quantity of water (250ml), stir continuously until the mixture thickens and the primary emulsion forms.
The mixture thickening, becoming white and produce a clicking sound.
- 6- Continue mixing for 2-3 minutes to produce white stable emulsion.
- 7- Add small volumes of vehicle(water) gradually, don't add new quantity before well mix occurred.
- 8- Add simple syrup gradually and mix well.
- 9- Dissolve the Vanillin in alcohol and add it gradually with stirring.
- 10- Transfer to a cylinder and complete to final volume with water.

B) Wet gum method:

- 1- Add 250ml of water to acacia gum in a mortar and mix well until the gum is dissolved to make a mucilage.
- 2- Add mineral oil to the previous mucilage in small portions, triturating the mixture after each addition until a thick primary emulsion is obtained.
- 3- Stabilize the primary emulsion by mixing it for several minutes.
- 4- Add the simple syrup and mix well.
- 5- Dissolve the Vanillin in alcohol and add it to the previous mixture.
- 6- Transfer to a cylinder and complete to final volume with water.

Preparation of emulsion by using synthetic emulsifying agents

Preparation of emulsion by using Tween and Span:

Liquid Paraffin 12ml

Emulsifying agent 5g

(Span80 and Tween 80)

Purified water to make 30ml

Method of preparation:

Before preparation of the emulsion, we must know the suitable HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balance) to prepare a perfect emulsion for Liquid Paraffin, in another way we have to calculate the quantities required of Span80 and Tween 80, to get the required HLB value (10.5).

It is possible to calculate the quantities required of Span80 and Tween 80, after knowing HLB for each Emulsifying agent by applying the following formula:

$$HLB = \frac{HLB_1 \cdot W_1 + HLB_2 \cdot W_2}{W_1 + W_2}$$

HLB_1 is the HLB value for Span (4.3 for Span80).

W_1 is the weight of Span80.

HLB_2 is the HLB value for Tween (15 for Tween80).

W_2 is the weight of Tween80.

1- Weigh Span80 and dissolve it in Paraffin oil with heating the mixture on water bath to 75°C by using a thermometer to ensure that the required temperature is obtained.

2- Weigh Tween80 and dissolve it in water and heat the solution to 75°C on water bath.

3- Gradually add the oily phase to the aqueous phase with continuous stirring after each addition.

4- Keep on stirring after adding all the oily phase until coolness.

Use: an emulsion base.

Preparation of Emulsion semisolid Type O/W

Cold cream type O/W:

Items	Materials	Quantity (g)	Acting
1	Mineral oil	20g	Skin emollient anti-dehydration Barrier protection former
2	Beeswax	10g	Skin emollient- stiffening wax
3	Lanolin	3g	skin penetration
4	Span 80	2g	Non-ionic surfactant W/O
5	Tween 80	5g	Non-ionic Surfactant (O/W)
6	Propyl paraben	0.05g	Preservative agent
7	Fragrance	0.05g	White musk oily perfume
8	Water	to make 100 ml	Aqueous phase

Method of preparation:

- 1- Weigh every substance alone.
- 2- In a suitable tile melt Beeswax, Lanolin, and add Fragrance, span 80 and mineral oil and heat on water bath at 70⁰c (the oily phase).
- 3- In a beaker dissolve Preservative agent and tween 80 in about 50ml of water and heat to 70⁰c (the aqueous phase).
- 4- Add the oily phase to the aqueous phase gradually with fast and continuous stirring.
- 5- Keep the emulsion on the water bath for 5 minutes, and then remove the final mixture from the water bath with continuous stirring until coolness

The eighth Lecture

Preparation of emulsion type w/o

Calamine lotion:

Calamine	2.5g
Wool fat	0.5g
Oleic Acid	0.25ml
Arachis oil	25ml
Calcium Hydroxide solution	to 50ml

Method of preparation:

- 1- Put the Wool fat, Oleic Acid and Arachis oil together on a water bath until all melt.
- 2- Weigh the Calamine and grind it.
- 3- Add the Calamine to the previous mixture with grinding until perfect homogenization.
- 4- Transfer the product to a suitable container such as a bottle, add the solution of Calcium Hydroxide and shake well until the emulsion is formed.

Formulation notes:

The emulsifying agent is the soap Calcium oleate produced from a reaction between Calcium Hydroxide and Oleic Acid.

Action and use: for the treatment of Eczema, sunburn, baby rash.

Label: Shake well before use, and for external use only.

Shelf life and storage: Store in a cool, dry place.

The product does not contain a preservative agent, so a shelflife of 2-3 weeks is applicable.

Preparation of emulsion type o/w

Calamine lotion:

Calamine	2.5g
Wool fat	0.5g
Stearic Acid	0.5g
Sesame oil	15ml
Potassium Hydroxide solution	10ml

Method of preparation:

- 1- Put the Wool fat, Stearic Acid and Sesame oil together on a water bath until all melt.
- 2- Weigh the Calamine and grind it.
- 3- Add the Calamine to the previous mixture with grinding until perfect homogenization.
- 4- Transfer the product to a suitable container such as a bottle, add the solution of Potassium Hydroxide and shake well until the emulsion is formed.

Formulation notes:

The emulsifying agent is the soap Potassium stearate produced from a reaction between Potassium Hydroxide and Stearic Acid.

Action and use: for the treatment of Eczema, sunburn, baby rash.

Label: Shake well before use, for external use only.

Shelf life and storage: Store in a cool, dry place.

The product does not contain a preservative agent, so a shelflife of 2-3 weeks is applicable.

Preparation of semisolid soap Emulsion Type O/W

Stearic Acid	4.5g
Cetyl Alcohol	1g
Triethanolamine	0.5g
Glycerin	1.25g
Purified water to make	25ml

Method of Preparation:

- 1- Weigh every substance alone.
- 2- In a suitable tile melt the Stearic Acid and Cetyl Alcohol on a water bath and heat the melting mixture to 75°C.
- 3- In another way dissolve Triethanolamine in water and add Glycerin, heat the aqueous phase to 75°C.
- 4- Add the hot aqueous phase gradually to the oily phase which is on the water bath with continuous stirring.
- 5- After adding all the aqueous phase, remove the mixture away of the water bath and continue stirring until coolness.

Formulation notes:

During the preparation of Emolument base the Emulsifying agent is formed by saponification reaction between Stearic Acid and Triethanolamine getting Triethanolamine stearate (amino Soap) which gives Emulsions with type o/w.

المعلقات

Suspensions

التعريف: المعلقات هي عبارة عن جمل مبعثرة مؤلفة من مادة صلبة بشكل مسحوق فائق النعومة (الطور الداخلي) مبعثر و موزع بشكل متجانس ضمن الطور الخارجي المستمر و الذي يكون سائلا مائيا في معظم المعلقات الصيدلانية. (يمكن أن يكون سائلا زيتيا)

يمكن إعطاء بعض المعلقات بشكل فموي و البعض الآخر يحضر للاستخدام الخارجي، و يوجد بعض المستحضرات الحقنية بشكل معلقات.

بعض المستحضرات تكون عبارة عن مسحوق ناعم جداً يتحول لمعلق بعد إضافة السواغ السائل المناسب.

التطبيقات الصيدلانية للمعلقات:

- 1- تستخدم بالنسبة للمواد الدوائية ضعيفة الانحلال.
 - 2- للأشخاص الذين يعانون من صعوبات في بلع الأشكال الصلبة مثل الأطفال.
 - 3- للأدوية التي تملك طعم غير مستساغ في أشكالها المنحلة مثال يملك الكلورامفينيكول المنحل طعم غير مستساغ لكن نخلات الكلورامفينيكول (شكل غير منحل) يملك طعم مستساغ.
 - 4- امتصاصها أسرع مقارنةً بالأشكال الصلبة.
- ملاحظة:** يوجد الكثير من المواد الدوائية غير منحلة بالماء و من الصعوبة تحضير محلول مائي كالشراب حتى مع استخدام محل مساعد كالبروبلين غليكول أو الغليسرين أو عوامل فعالة على السطح غير متشردة وعوامل محلة كالتوين 80 حيث أن تحضير معلقات مائية اسهل بكثير للأدوية غير المنحلة بالماء مثل الأزيثرومايسين- الإيبوبروفين- الكلاريثرومايسين.

خصائص المعلقات:

- 1- يجب أن تكون أبعاد أجزاء الطور الداخلي المبعثر أصغر ما يمكن (بشكل مسحوق ناعم جداً) و أن تكون معلقة لوقت كاف لإعطاء جرعة دقيقة.
- 2- يجب أن يملك الطور الخارجي المستمر لزوجة مناسبة و التي تزيد كلما كانت أبعاد أجزاء الطور الداخلي المبعثر أصغر ما يمكن و يمكن زيادة اللزوجة بإضافة مواد رافعة للزوجة للطور الخارجي و التي تسمى العوامل المعلقة.

مبادئ صياغة المعلقات:

- 1- التحكم بأبعاد جزيئات الطور الداخلي (يمكن الحصول على مسحوق ناعم و متجانس الأبعاد بالسحق عن طريق الهاون).
- 2- استخدام العامل المعلق Suspending agent

أمثلة عن العوامل المعلقة:

أ) العوامل الطبيعية: مثل البولي سكاريدات صمغ الكثراء، الصمغ العربي.

ب) البولي سكاريدات نصف الصناعية مثل مشتقات السللوز MC، CMCCA

ج) الغرويدات مثل البانتونيت و هو عبارة عن سيليكات الألمنيوم المائية، الفيكوم وهو سيليكات الألمنيوم و المغنزيوم.

د) العوامل الصناعية مثل الكربومير و البولي فينيل الكحولي

3- استخدام العوامل المبللة Wetting agents

مثل الأكاسيا، صمغ الكثراء، استرات السوربيتان، الغليسيرول، الايتانول، للمعلقات المعدة للاستعمال الداخلي و صوديوم لوريل سلفات للمعلقات المعدة للاستعمال الخارجي.

عنونة المعلقات:

" قم بخض العبوة جيداً قبل الاستعمال " هي أهم عبارة معنونة على المعلقات حيث يكون الرج (الخض) اساسي لإعادة بعثرة أي راسب ممكن أن يتشكل أثناء فترة التخزين و يمنع إعطاء الجرعة الصحيحة.

الصفات المرغوبة في المعلق الصيدلاني:

- 1- يجب أن تكون سرعة ترسب المعلق بطيئة بعد التحضير بإضافة العوامل المعلقة و المثبتة، و أن يتم إعادة بعثرة الراسب بسهولة و سرعة بإحداث رج خفيف على عبوة المعلق و ذلك للحصول على جرعة مفردة دقيقة بعد كل إعطاء.
- 2- يجب أن يكون المعلق ثابت فيزيائياً أطول فترة ممكنة بعد التحضير بدون إحداث رج.
- 3- يجب أن يملك المعلق خصائص انسيابية جيدة تسمح بإخراج المعلق بسهولة من العبوة.
- 4- يمكن منع حدوث تراص بإضافة مواد مضادة للتراص مثل التالك، الايروزيل 200، سيليكات المغنزيوم.

تحضير المعلقات:

في بعض الحالات يكون الطور الصلب المبعثر محب للماء Hydrophilic مما يؤدي لتبعثره بسهولة

في الطور الخارجي المائي مثل ماءات المغنزيوم و ماءات الكالسيوم.

لكفي كثير من الحالات تكون المواد الصلبة كارهة للماء Hydrophobic و بالتالي فإن تبعثرها سيكون

صعباً ضمن الطور الخارجي المائي و تميل للطفو على سطح السائل.

لذلك يجب استخدام عوامل مبللة Wetting agents تقوم بتبليل المواد و جعلها أكثر قابلية للتبعثر مثل

الغليسرين بتركيز (10-30%) ، الايتانول، البروبيلين غليكول الذي يقوم ايضاً بحل المنكهات الزيتية.

تعمل العوامل المبللة كموامل مبعثرة بالتأزر مع العوامل الاستحلابية نمط (ز/م) مثل التوينات 20-80، الكربومير.

لذلك نقوم عملياً بتحضير مساحيق المواد الصلبة و المتضمنة المادة الفعالة ثم نقوم بإضافة العوامل المبللة و العامل المعلق لتشكيل عجينة ثم نضيف مع المزج الجيد و بالتدريج الطور السائل المستمر و الحاوي على الملونات و المنكهات و العوامل الحافظة مع المزج المستمر في الهاون ثم نكمل للحجم المطلوب.

Suspensions

Definition:

A suspension is a disperse system that contains solid substance, which is ultra fine powder (the disperse phase), is distributed its particles with homogeneous form into the continuous phase, which is liquid and aqua in the most of pharmaceutical suspensions.

Some of suspensions may be taken by oral route, and some of suspensions prepared for external uses, and some of injection preparations are suspensions.

Some of preparations which are very fine powder convert to suspension after adding suitable liquid excipient.

Pharmaceutical applications of suspensions:

- 1- For drugs with low solubility.
- 2- For people having difficulties in swallowing solid dosage forms like children.
- 3- For medicines with unpleasant tastes in their soluble forms.
Ex: Chloramphenicol soluble with unpleasant taste but Chloramphenicol palmitate (insoluble) but has pleasant taste.
- 4- Faster absorption compared to solid dosage forms.

Note: many of drugs are practically insoluble in water (according to Bp 2007) so it's so difficult to prepare an aqueous solution as syrup of them even if we use co-solvent like P.G – glycerin or solubilizer non ionic surfactant like Tween 80- Cremophor RH40 of HLB 15-18 so it's much easier if we prepare an aqueous suspensions for the water insoluble drugs like Azithromycin – Ibuprofen – Clarithromycin.

The properties of suspensions:

- 1- The solid parts of the disperse phase has to be very fine powder after gentle shaking the dispersible materials stays suspended long enough for dose to be accuracy.

2- The continuous phase must have suitable viscosity, which increase when the particles of the disperse phase are more fine, and we can increase the viscosity by adding substances that increasing the viscosity of the continuous phase which called the suspending agents.

Principles of suspensions formulation:

1- Controlled particle size (fine and homogenous powder is obtained by grinding in a mortar).

2- Use of a suspending agent:

- a) Natural polysaccharides such as tragacanth, acacia, and starch.
- b) Semi-synthetic polysaccharides such as MC, CMCNa, and HPMC .
- c) Clays such as bentonite which is hydrate Al silicate, veegum which is Al and Mg silicate.
- d) Synthetic agents such as carbomer and polyvinyl lalcohol

3- Use of wetting agents(acacia and tragacanth, polysorbate and sorbitant esters, ethanol, glycerol and glycols for internal preparations, sodium lauryl sulphate for external preparations).

Labeling of suspensions:

“Shake well before use” is the most important label on a suspension bottele. Shaking is essential to re-disperse any sediment which may have been formed during storage and prevent any correct dose.

features desired in a pharmaceutical suspension :

- 1. The suspension should sediment slowly after preparing it by the addition of suspenders = stabilizers and be ready to re-disperse easily quickly after sedimentation when we gently shake the suspension bottle to provide the suitable uniform homogenize dose every signal time.
- 2. The suspension form should remain in the case of the **Suspensoid** (the suspension longest physical stable case without shaking) for a long time as possible after preparing it.
- 3. The suspension should flow easily from the bottle & be ready to use.
- 4. We can prevent the formation of the cake compact by using anti caking such as Talc, Aerosil 200, Mg silicate.

The suspensions preparation :

In some cases the solid disperse phase is hydrophilic so it will disperse easily in the dispersant phase (water) like $Mg(OH)_2 + Ca(OH)_2$ in water , but in many cases the solids are

hydrophobic & they will disperse hardly in the aqueous dispersant phase & they will tend to massing or buoying (floating) on the liquid surface .So here we must wetting the solids to make them more dispersability , usually Glycerin (10→30%v/v) or Alcohol (Ethanol 96%) or Propylene glycol also it dissolves oily flavones .

they act as a dispersing agents , so those agents in cooperation with emulsifier O/W (such as Tween 20→80, Cremophor .

So practically we prepare the powders of ingredients which contains (APIs), then we wet powder with the wetting agents + suspending agent to form a paste then we add gradually with a good mixing the continuum dispersant aqueous liquid phase (which carries the colorants & flavors & preservatives), then we continue mixing in the mortar till the complete homogenization.

Acyclovir 200 mg/5mL oral suspension

This formula is for 100 mL of form, According to the BP2007 pH = 4→7:

Items	Materials	Quantity g/100mL	Acting
1	Acyclovir	4	Herpes simplex antiviral
2	Methylparaben	0.5	Preservative
3	Propylparaben	0.1	Preservative
4	Microcrystalline cellulose (Avicel)	2	Suspending – stabilizer – thickener
5	CMC Na	0.6	
6	Glycerin	30	Wetting agent
7	Sorbitol 70% sol	30 = 23mL	Wetting Diluent sweetener- humectant
8	banana oily flavor	DROPS	Flavour
9	Talc	0.3	Anti-caking
10	P.D. water	Q.S. to 100 mL	Diluent media

The preparation:

1. In a suitable beaker measure the volume of 100 mL of the P.D water.
2. in a baker add 40 ml of water and heat on a water bath till 90-100°C and dissolve (2-3) by a fast mixing (solution 1).
3. In a mortar put Acyclovir and grind well, then mix it with Talc.
4. Add Glycerin ,Sorbitol 70% sol to the producer mixture with stirring well.
5. Add solution1 and banana oily flavor to the previous mixture with stirring well.
6. Add Microcrystalline cellulose (Avicel) , CMC Na with very fast mixing to produce the suspension.
7. AdjustpH = 4-7 if needed by Citric acid or Na Citrate.
8. Complete the volume if needed with water to 100mL and mix well.

$\text{Al}(\text{OH})_3$ 1.8g+ $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 1.6g/10mL antacid oral suspension

This formula is for 100 mL of form, According to the BP2007 pH = 7.5:

Items	Materials	Quantity g/100mL	Acting
1	$\text{Al}(\text{OH})_3$	18	Antacid
2	$\text{Mg}(\text{OH})_2$	16	Antacid
3	Xanthan gum	0.14	Suspending – stabilizer – thickener
4	Methylparaben	0.05	Preservative
5	Sorbitol 70% sol	15 = 11.5mL	Wetting Diluent sweetener- humectant
6	fruit oily flavor	DROPS	Flavour
7	Talc	1	Anti-caking
8	P.D. water	Q.S. to 100 mL	Diluent media

The preparation:

1. In a baker add 70 ml of water and heat on a water bath till 90-100°C and dissolve Xanthan gum, Methylparaben by a fast mixing (suspension1)
2. In a mortar put $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ mix and grind well, then mix well with Talc.
3. Add Sorbitol 70% sol, fruit oily flavor to the producer mixture with stirring well.
4. Add suspension1 to the previous mixture with very fast mixing to produce the final suspension.
5. Adjust pH = 7.5 if needed by Citric acid or Na Citrate.
6. Complete the volume if needed with water to 100

الهلاميات

Gels

هي أشكال نصف صلبة معدة للاستخدام الداخلي أو الموضعي الخارجي تتألف من معلقات مبعثرة مكونة من جزيئات غير عضوية ثخينة وغير منحلة أو جزيئات عضوية ضخمة مشكلة قالب ضمن الطور السائل المستمر.

و بما أن الهلامة تتكون من شبكة من الجزيئات المبعثرة الصغيرة فهي تصنف إلى:

1. جمل ثنائية الطور: حيث يكون حجم الجزيئة في الطور المبعثر وغير المنحل كبير نسبياً مثل النشاء، الكثيراء، الألبينات، الفيكوم و الآغار.
(يتغير قوامها بالرج حيث تتحول من Thixotropi حيث تكون غير منحلة بالماء البارد و تتمتع بخصائص تيكسوتروبية الشكل النصف الصلب إلى الشكل السائل لذا يجب خضها قبل الاستخدام لضمان التجانس.
2. جمل أحادية الطور: تتألف من جزيئات عضوية ضخمة منحلة و موزعة بشكل متجانس ضمن السائل.
تكون هذه الهلاميات أحادية الطور مصنعة من جزيئات عملاقة صناعية مثل الكاربومير (الكاربول)، صمغ الكزانتان، الأكاسيا، الآغار و مشتقات السللوز و تكون منحلة بالماء المغلي و تدعى باللعابيات ايضاً.
و يمكن أن تكون هذه الهلاميات مائية أو عضوية.
ملاحظة: يجب تعقيم الهلامة المعدة للتطبيق العيني.

العوامل الداخلة في تركيب الهلامة:

- العوامل المهلمة **Gelling agents**: يجد مواد مهلمة طبيعية مثل: صمغ الكثيراء، الجينات الصوديوم، البكتين، النشاء، الجيلاتين، الآغار.

مواد مهلمة صناعية و نصف صناعية **Synthetic and semi-synthetic gelling agents**:

1. مشتقات السيللوز **Cellulose derivatives** مثل (مثيل سللوز) MC، كاربوكسي ميثيل سللوز الصوديوم CMC Na ، هيدروكسي بروبيل ميثيل سللوز HPMC، هيدروكسي بروبيل سللوز HPC، أفيسيل MCC.
2. الكاربومير Carbopol (Carbomer= carboxy vinyl polymer= acrylic acid (polymers).

3. الفيكوم Veegum: و هو عبارة عن سيليكات الألمنيوم و المغنزيوم حيث يستخدم في الصيغ الفموية و الموضعية كعامل معلق و مثبت.
يمكن أن يستخدم معه عوامل معلقة أخرى مثل صمغ الكزانتان.

- المطريات Humectants: مثل الغليسيرين، بروبيلين غليكول، محلول السوربيتول و ذلك بحماية الجيل من الجفاف عن طريق حفظ الماء.
- العوامل الحافظة Preservatives agents : مثل حمض البنزويك، ميثيل بارابين، بروبيل بارابين، بنزالكونيوم كلورايد.
- العوامل المخلبة Chelating agents: مثل EDTA لمنع تأثير شوارد المعادن الثقيلة من أكسدة الجيل.

Carbopol: الكاربوبول

Carbopol (Carbomer= carboxy vinyl polymer= acrylic acid polymers)

خصائصه: عامل استحلابي شرسبي يعطي مستحلبات نمط ز/م

عامل معلق suspending agent ، رابط للمضغوطات، رافع لزوجة

تستخدم الكاربوميرات بشكل رئيسي في المستحضرات الصيدلانية نصف الصلبة و السائلة مثل الكريمات، الجيل، المراهم والمستحضرات الموضعية العينية ophtalmic و الشرجية rectal كعوامل معلقة و رافعات لزوجة.

وهو عبارة عن متمائزات لحمض الأكريلي و يستخدم بشكل واسع الكاربوبول 940 لكونه يعطي هلاميات شفافة.

توجد هذه المواد بشكل مساحيق بيضاء غير منحلة أو قليلة الانحلال بالماء، تنتج بالماء لتعطي هلاميات قليلة اللزوجة، إن القيام بالتعديل الجزئي بواسطة ماءات الصوديوم أو بأي قلوي آخر يؤدي إلى زيادة لزوجة الجيل.

ويتم الحصول على اللزوجة العظمى عندما تكون ال PH تساوي 6 أي في درجة حموضة قريبة من الإعتدال.

تفقد هلاميات الكاربوبول لزوجيتها مع مرور الوقت بوجود شوارد المعادن الثقيلة ، الحموض و الأشعة فوق البنفسجية UV الجراثيم، لذا يجب حمايتها بإضافة كميات قليلة من عامل مضاد الأكسدة مثل أديتات ثنائية الصوديوم Na_2EDT .

Gels

Gels: are semisolid forms (intended for oral or external topical uses) consisting of either 1. dispersed suspensions made up of thickener dispersed insoluble discontinuous small inorganic particles or large organic molecules forming a matrix that is interpenetrated by the continuous dispersant liquid. Where the gel mass consists of a network of small discrete particles, the gel is classified to:

1. In a two-phase system, if the particle size of the insoluble dispersed phase is relatively large like Starch -Alginate- Tragacanth -Veegum and Agar. which is insoluble in Cold water. And has thixotropic properties (stable gel changes into a fluid when stirred or shaken) :forming semisolids on standing and becoming liquid on agitation. They should be shaken before use to ensure homogeneity .

2. Single-phase gels consist of organic macromolecules uniformly dissolved distributed throughout a liquid in such a manner that no apparent boundaries exist between the dispersed macromolecules and the liquid. Single-phase gels may be made from synthetic macromolecules (e.g., Carbomer: Carbopol-Acacia-Xanthan Gum -Cellulose derivatives- & Agar which is soluble in boiling water). The latter preparations are also called mucilages. Although these gels are commonly aqueous, alcoholic oily. Gels for introduction into body Cavities or the eye should be sterilized.

Gels contents:

A. Gelling **agents:** There are

- **natural agents** such as Tragacanth, Sodium Alginate, Pectin, Starch, Agar and Gelatin.

- **Synthetic and semi-synthetic gelling agents:**

1. Cellulose derivatives: The most commonly used are: 1. Carboxy Methyl Cellulose Sodium (CMC Na), 2. Methyl Cellulose (MC), 3. HydroxyPropyl Methyl Cellulose (Methocel, HPMC, Pharmacoat, Metolose), 4. HydroxyPropyl Cellulose (HPC: Klucel : o/w nonionic surfactant) 5. Microcrystalline Cellulose (Avicel).

2. Carbopol (Carbomer: carboxy vinyl polymer: acrylic acid polymers)

3. Veegum : is also known as Magnesium Aluminum Silicate. It's used in

oral and topical formulations as a suspending and stabilizing agent either alone or in combination with other suspending agents (Such as Xanthan Gum and the best is : Veegum 9:1 Xanthan gum).

B. Humectants:

Glycerin, Propylene glycol, Sorbitol solution that protect the gel from drying by keeping water.

C. Preservatives agents:

Benzoic acid, methyl paraben, propyl paraben, Benzalkonium chloride

D. Chelating agents:

EDTA to prevent the heavy metals from the oxidation of Gels.

Carbopol (Carbomer: carboxy vinyl polymer; acrylic acid polymers): anionic emulsifying OIIV agent; suspending agent; tablet binder; viscosity increasing agent.

Carbomers are mainly used in liquid or semisolid pharmaceutical formulations as suspending or viscosity-increasing agents. Formulations include creams, gels, and ointments for use in ophthalmic, rectal and topical preparations, the neutralization of the aqueous solution with NaOH, triethanolamine or KOH or borax (Na borate), will increase the viscosity, note that the viscosity is great pH: 6---+1 & it will reduce in pH < 3 (adding acids).

\ It has many grades such as 910, 934, 934P, 940, 941, 97LP and 974p, and the type Carbomer UNG is cosmetic because it provides clear crystal transparent gels.

In the presence of strong electrolyte Carbomer gels may lose viscosity during time in presence of acids or of some metals such NaCl also Carbomer loses viscosity Qv w light, so it should be protected by using a few amounts of antioxidant sequestering agent (such as disodium edetate: Na₂EDTA in case of Carbomer 940-934 but not UNG that also loses gelling by it) but any way adding antioxidant such as Na EDTA is no long important if deionized water has been used plus the protection against UV light .

1.Salicylic Acid Gel

The usage : a keratolytic gel (100 g) , according to the BP2007 the API is slightly soluble in water (1g needs from 100-1000mL of water) and that can be enhanced by heating.

- 1.Salicylic Acid (API)..... 1 g
- 2.Carbopol940(Gelling base).....1 g
- 3.NaOH 10 % sol. (2.5N)(neutralizer swelling agent)4 g
- 4.Methylparaben(preservativeagent).....0.1g
5. Na₂EDTA(chelating agent = antioxidant protects gel viscosity against UV and metals).....0.005g
- 6.Water(94g) Q.S 100 g

Note :we can dissolve the 1g of API in 5g of P.G with heating .

Prepare the Salicylic Acid gel as follows:

1. in a suitable beaker heat(94) g of water on water bath till 80°C and dissolve (1-4-5)then by the fast stirring dissolve (2) to form a viscous liquid
2. Cool the previous solution until room temperature = solution (1).
3. Neutralize all to form gel by dropping the solution (3) so a clear gel will form by the fast stirring.

Note : dissolving Carbomer by heating fast and easy its solubility in water , but for a better result as gelling by the alkaline neutralization is to be dissolved in cold water at room temperature by the fast stirring .

2.Methyl Salicylate & Menthol gel

Methyl Salicylate liquid.....	5.5 g
Menthol solid.....	2.5 g
SLS	0.5g
Veegum	9g
PG	5 g
Methylparaben	0.05 g
Water.....	27.5 g

Prepare the methyl salicylate & Menthol gel as following:

- 1- Dissolve Menthol in Methyl Salicylate.
- 2- Disperse Veegum in 20 g of water and let it swell for about 30minutes.
- 3- Dissolve SLS & the preservative in what's left of water.
- 4- Add Propylene Glycol to the solution obtained from the previous step.
- 5- Add the solution from step (1) to the previous one.
- 6- Mix the obtained solution with the gel until an uniform gel is obtained.

التحاميل و البيوض النسائية Suppositories and Pessaries

التحاميل : هي مستحضرات صيدلانية صلبة مصممة للإدخال عبر المستقيم حيث تنصهر أو تنحل أو تتبعثر لتقوم بالتأثير الموضعي أو الجهازى.

تتم صياغة التحاميل وفق أشكال وقياسات مختلفة تتراوح من 1-4 غ و تتراوح محتوى المادة الفعالة من 0.1-40% من وزن التحميلة.

البيوض النسائية: هي مستحضرات صيدلانية صلبة مصممة للإدخال عبر المهبل لإعطاء تأثير موضعي.

محتوى التحاميل: يتضمن محتوى أو تركيب التحاميل 1- الدواء (المادة الفعالة) 2- أساس التحاميل (سواغات التحاميل).

صفات أسس التحاميل:

1-قادرة على الانصهار بحرارة الجسم أو الانحلال و التبعثر بسوائل الجسم.

2- غير سامة و مخرشة.

3-متوافقة مع المادة الدوائية.

4-قادرة على تحرير المادة الدوائية بسرعة.

5-سهولة الصب و الإزالة من القالب.

6- المحافظة على شكل التحميلة المحدد طوال فترة التخزين (ثابتة أثناء التخزين).

هناك نوعين أساسيين من أسس التحاميل:

1-الأسس الدسمة المصممة للانصهار بحرارة الجسم.

2-الأسس المنحلة بالماء أو القابلة للامتزاج مع الماء و المصممة للانحلال أو التبعثر داخل الجسم.

الأسس الدسمة:

أ-زبدة الكاكاو (زيت التيوبروما): تستحصل من البذور المحمصة للكاكاو و هي ذات قوام صلب ذي لون أبيض مائل للإصفرار برائحة الشوكولا.

مميزاتها:

مجال الانصهار يتراوح من 31-34 س⁵

تنصهر بسرعة عند التعرض للحرارة وتتصلب بسرعة عند التبريد.

قابلة للامتزاج مع الكثير من المواد و غير مخرشة.

مساوئها:

- تعاني من ظاهرة تعدد الاشكال أي تتصلب بعد الانصهار وفق أشكال بللور مختلفة اعتماداً على درجة النضار و نسبة التبريد و حجم الكتلة.

- تلتصق على القالب حيث أنها لا تحتك بشكل فعال عند التبريد و تتسبب بخسارة في كتلة التحاميل مما يخلق مشكلة يمكن التغلب عليها بإضافة مزلاقات مناسبة.

- يمكن انقاص نقطة الانصهار بواسطة المواد المنحلة، الإضافات مثل شمع النحل يمكن أن يساهم في رفع نقطة الانصهار بشكل كاف لمعاكسة تأثيرات المواد الدوائية أو المناخ و الظروف المحيطة.

- التزنج أثناء التخزين: عائد لأكسدة الغليسيريدات غير المشبعة.

- قابلية ضعيفة لامتصاص الماء: يمكن تحسينها بإضافة العوامل الاستحلابية.

2- الأسس المنحلة بالماء و الأسس الممتزجة مع الماء:

غليكول (PEG) العناصر الأساسية من هذه الأسس هي الأسس الغليسيرينية مع الجيلاتين و أسس البولي اتيلين .

يمكن تحضير تحاميل الغليسيرين مع الجيلاتين بحل الجيلاتين المحتر (20%) ضمن غليسيرين (70%) وإضافة الماء أو محلول أو معلق يحوي المواد الدوائية بنسبة 10% من السائل المضاف.

غالباً ما تستخدم تحاميل الجيلاتين الغليسيرينية في تحضير البويض المهبلية التأثير الموضعي و المطول هو المرغوب.

إضافة إلى ذلك يجب إضافة عوامل حافظة كالميثيل بارابين و البروبيل بارابين لإطالة العمر على الرف (إطالة مدة التخزين).

تستخدم Macrogols (PEG)

كأسس للتحاميل وهي مؤلفة من أمزجة من من البولي اتيلين غليكولات ذات أوزان جزيئية مختلفة ونظراً لامتلاكها نقاط انصهار عالية فهي معدة خصيصاً للاستخدام في المناخات الاستوائية الحارة. هناك العديد من المساوئ و التي يجب أخذها بعين الاعتبار ممكن أن تتنافر مع العديد من الأدوية المركزية مثل السلفاميدات و الفينولات.

هناك الكثير من العوامل المستخدمة في تحضير التحاميل و هي:

1-مضادات الأكسدة

2-العوامل الحافظة حيث أن الأسس المنحلة أو الممتزجة مع الماء تحتاج لمواد حافظة.

3-العوامل الاستحلابية مثل الشموع الاستحلابية، الفازلين، البولي سوروبات حيث يمكن أن تضاف للأسس التحميلية لتسهيل إدخالها عبر المحاليل المائية أو السوائل القطبية.

4-عوامل مقسية: تضاف هذه المواد إلى الأسس لرفع نقطة الانصهار و هذه العوامل ضرورية بالنسبة للبلدان الحارة، أو عندما تنخفض نقطة الانصهار بواسطة بعض المواد المنحلة في الأسس الدسمة القاسية أو أسس البروبلين غليكول.

حساب وزن الأساس اللازم لتحضير التحاميل:

من المهم حساب الكمية المزاحة من الأساس بواسطة المادة الفعالة المدخلة و هذا عائد للفرق بين كثافة المادة الدوائية و كثافة السواغاتو يدعى قيمة الإزاحة

أي يجب حساب قيمة الإزاحة Displacement Value

عامل الإزاحة = وزن المادة الدوائية/ وزن الأساس المزاح

يعرف عامل الإزاحة بأنه وزن المادة الدوائية اللازمة لإزاحة 1 غ من الأساس.

مثال: احسب وزن الأساس اللازم لتحضير تحميلية 2 غ من زبدة الكاكو تحوي 0.125 غ باراسيتامول مع العلم بأن عامل الإزاحة 1.5

عامل الإزاحة = وزن المادة الدوائية/ وزن الأساس المزاح

$$1.5 = 0.125 / \text{وزن الأساس المزاح}$$

$$\text{وزن الأساس المزاح} = 1.5 / 0.125 = 0.083 \text{ غ}$$

$$\text{وزن الأساس اللازم لتحضير تحميلية} = 2 - 0.083 = 1.917 \text{ غ}$$

فتكون صيغة التحميلية : 0.125 غ باراسيتامول

1.917 غ زبدة الكاكو

مراقبة التحاميل:

تتضمن مراقبة التحاميل الإجراءات التالية:

1-المظهر و يشمل الرائحة، اللون، الشكل و حالة السطح

2-تجانس الوزن

3-زمن التفكك

4-درجة الانصهار و الانحلالية

5-القوة الميكانيكية (كفحوص القساوة المطبقة على المضغوطات)

6-محتوى المادة الفعالة

7-التحرر

Glycerin suppositories:

Glycerin	60g
Gelatin	10g
water	30g

method of preparation:

- 1- Mix the specified quantity of Glycerin with water well.
- 2- Disperse the Gelatin powder into the mixture of Glycerin and water.
- 3- Heat the mixture with the aid of stirring till the Gelatin dissolves completely.
- 4- When the temperature reaches 38°C pour the solution into previously lubricated suppositories mold by Paraffin oil.

Uses: laxative.

The thirteenth Lecture

Povidone Iodine vaginal ovule size 3g

Glycerinated gelatin

(Pessary size 3g-weight 3.6g) by the drug weight on base weight method (W/W)

The formula:

items	materials	Quantity (g) for 10 units of $3.6g \times 10 = 36g$	Percent of 36g = 10 units of 3.6g(100%)	Acting
1	Iodine fine	2.500	7%w/w	Topical Antiseptic for vagina infection by Candida or trichomonas , or other bacteria
2	Povidone 30	2.500	7%w/w	Solubilizer for I ₂ in water & reduces the iodine toxicity
3	Nipagin (Methylparaben)	0.030	0.1%w/w	Preservative
4	Deionized water	9.500	26.3%w/w	solvent
5	Glycerin	16.000	45%w/w	Pessary base (solvent for gelatin) Viscosity agent preservative
6	Gelatin	5.470	15%w/w	Pessary base (gelling agent)

Glycerinated gelatin suppositories – pessaries (water –soluble base) may be prepared by dissolving granular gelatin (10→20%w/w) in glycerin (40→70%w/w) and adding water or a solution or suspension of medication (10→30%w/w). A glycerinated gelatin suppositories mostly used in vaginal suppositories (pessaries) where localized prolong action is desired, or some times for the systemic effect in rectum like Aminophylline glycerinated gelatin suppositories. In addition, these intended for extended shelf life should have a preservative such as Methylparaben (0.1-0.18%) or Propylparaben (0.02-0.1%) to prevent the microbial decomposition

the preparation:

If a medicament is present in a suppository – pessary as a percentage drug weight on base weight w/w (like they do in factories), then its displacement value (d.v = British method) = replacement factor (F= USA method) is not required when calculating the respective amounts of medicament and base (the complementary base in medicinal form) that is required in preparing the suppository - pessary.

so we if want to prepare 10 glycerinated gelatin pessaries of povidone iodine 250mg/1unit in mould of Theobroma oil (1g fills with 1g of it, and so on for 3g):

the quantity of the glycerinated gelatin base for 10 units = $10 \times 1.2 (\text{density factor}) \times 3 = 36\text{g}$,

the drug quantity for 10 units = $0.250 \times 10 = 2.500\text{g}$ / $36\text{g} = 7\%$, and the base = $93\% \rightarrow 36 - 2.5 = 33.5\text{g}$ as a base.

1- in a suitable beaker warm up the water quantity on a water bath till $80-90^{\circ}\text{C}$ then dissolve init by a slowly adding & a good stirring the item (2) till the complete dissolving .

2- then add to the previous aqueous solution by a slowly adding & a good stirring the item (1+3) till the complete dissolving (you can add water for the losing during warming) then filter the rest, Part A .

3- in another beaker disperse item (6) in item (5) then warm up all till $50-60^{\circ}\text{C}$ & stir well till the complete dissolving (do not cross 60°C or (5) becomes acrolein aldehyde (toxic) at 80°C , part B .

4- mix part A & B in the $t = 38^{\circ}\text{C}$ for 2 minutes then pour quickly in a lubricated mould (by mineral oil) size $3\text{g} \times 10$, let to cool in the room temperature ,so each pessary size 3g – weight 3.6 g contains 0.250 g of iodine I_2 .

Note: iodine I_2 is very slightly soluble in water (1g needs $1000 \rightarrow 10000\text{ml}$ of water) so we can increase its water solubility by:

1. Forming a water soluble complex less toxicity with Kollidon 30 and the best ratio is Iodine + Povidone (1+9) that gives solubility $>30\text{g/L}$ after it was NMT 0.2 g/L

2. By forming a water soluble complex with NaI or KI:

$\text{KI} + \text{I}_2 \rightarrow \text{KI}^{3-}$ (water soluble complex).