الصيدلانيات 2

Pharmaceutics 2, Dr. Amal Yousfan

1

القطورات (Collyres)

Collyriums

Dr. Amal Yousfan

Key points

Eye delivery system have **poor bioavailability** and **short duration of action**

The **aqueous layer** constitutes electrolytes, proteins, glycoproteins, biopolymers, glucose and urea, and has a thickness of 8–12 μm. **The lipid layer** is composed of sterol esters, wax esters and fatty acids.

It is important that the **topical preparations do not cause irritation**. This can be achieved by designing their properties to be as close as possible to the lacrimal fluids covering the surface of the eye.



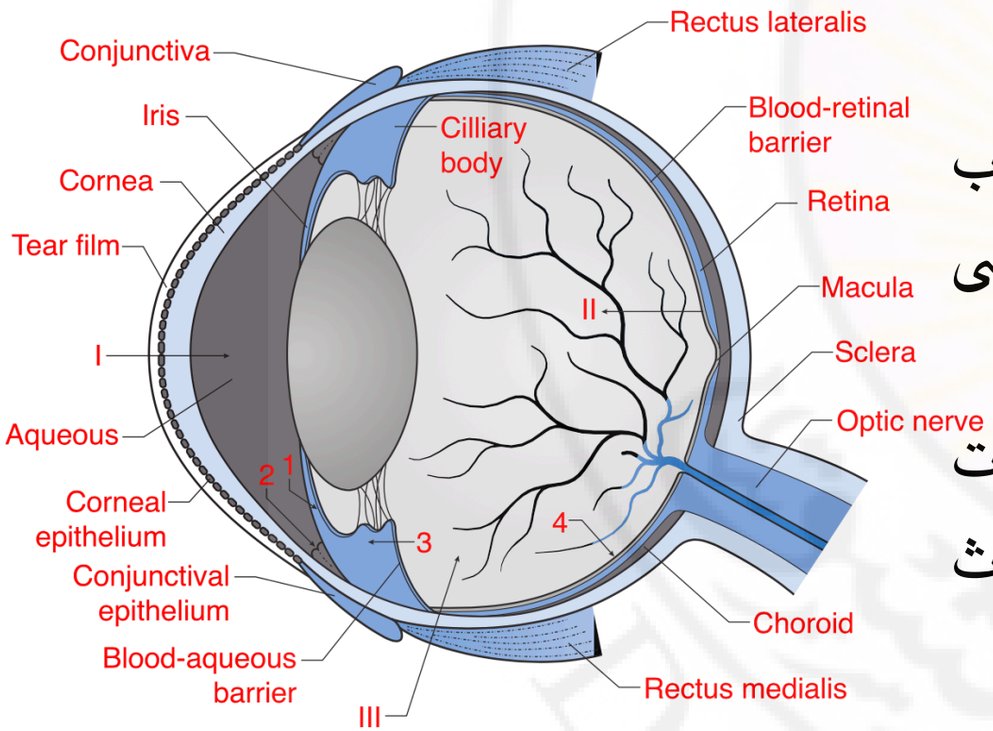
لمحة موجزة عن تشريح العين

تتكون العين من ثلاث طبقات:

A. الطبقة **الصلبة**

• تحوى الطبقة الصلبة من الخلف فتحة يمر منها العصب البصري. أما من الأمام فإنها ترق وتصبح شفافة وتسمى **القرنية**

• لا تحتوى القرنية على أوعية دموية إلا أنها غنية بنهايات الأعصاب الهدبية (المنعكس القرني) وتتألف بدورها من ثلاث طبقات

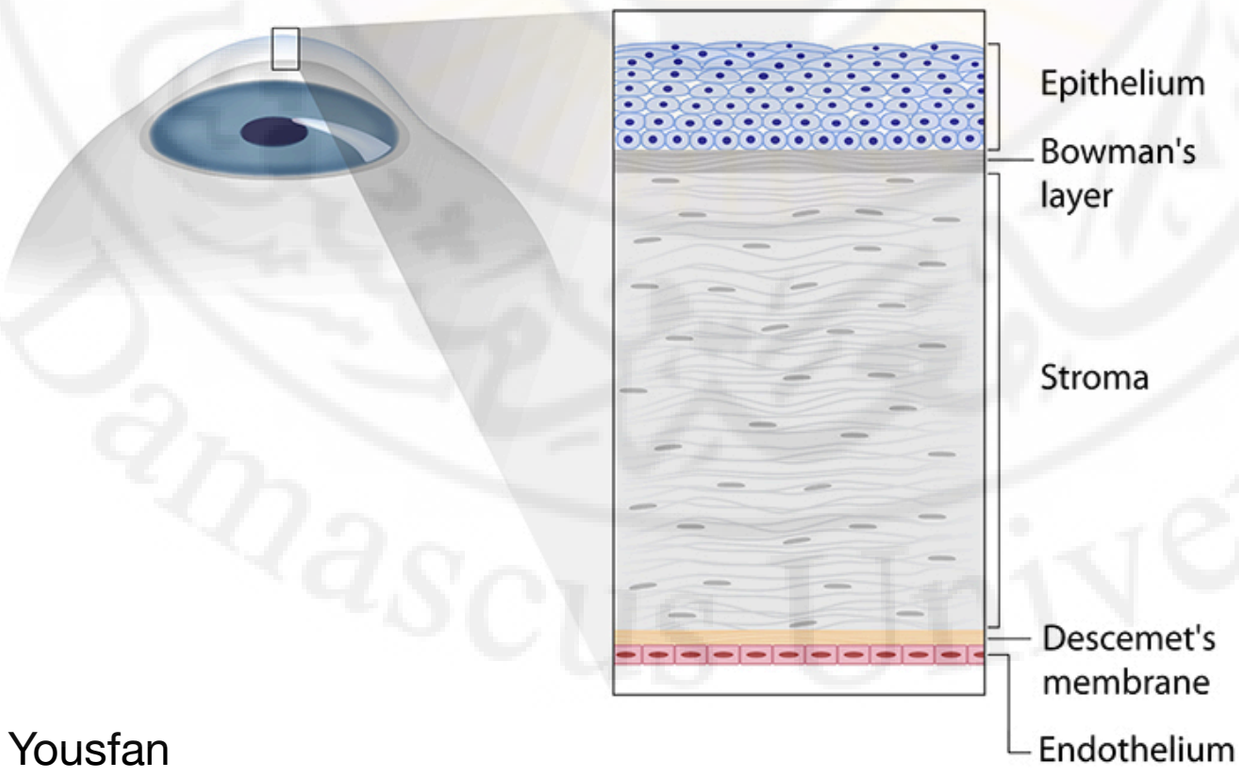


الطبقات المكونة للقرنية العينية

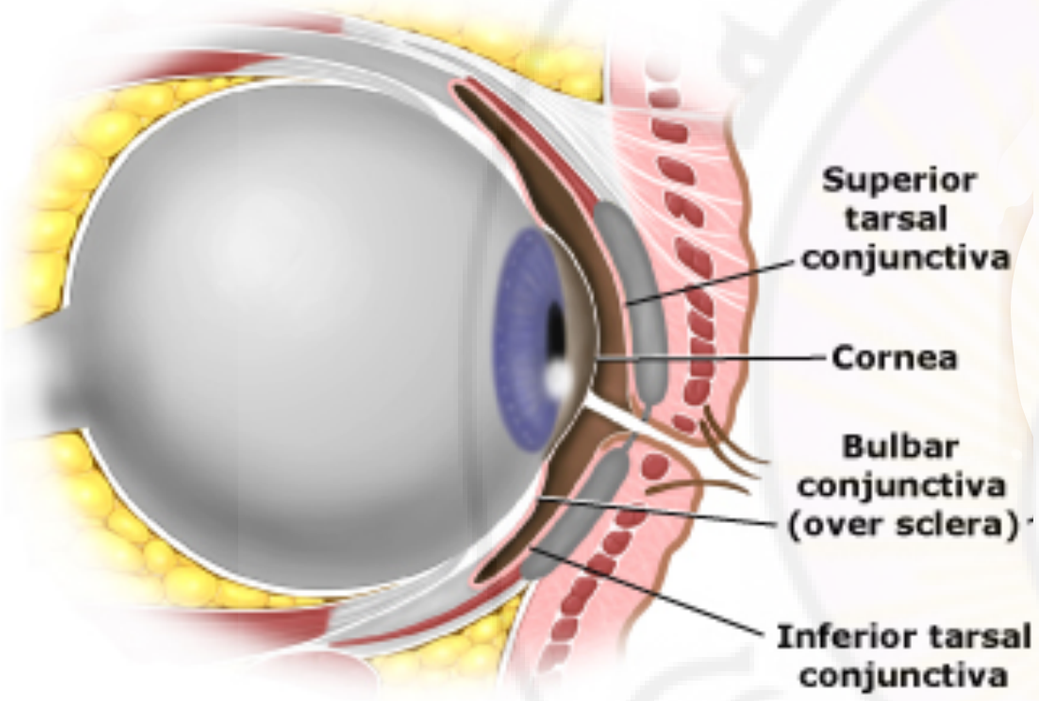
1. الظهارة الخارجية: ذات الطبيعة **المحبة للدسم**، تتألف من طبقات عدة من الخلايا وتتميز بقدرة كبيرة على التجدد عند تعرضها لإصابة ما

2. النسيج الضام: ذو **الطبيعة المحبة للماء**، يتكون من صفيحات من الغراء متوضعة بشكل متواز ويمثل حوالي 90% من ثخانة القرنية

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



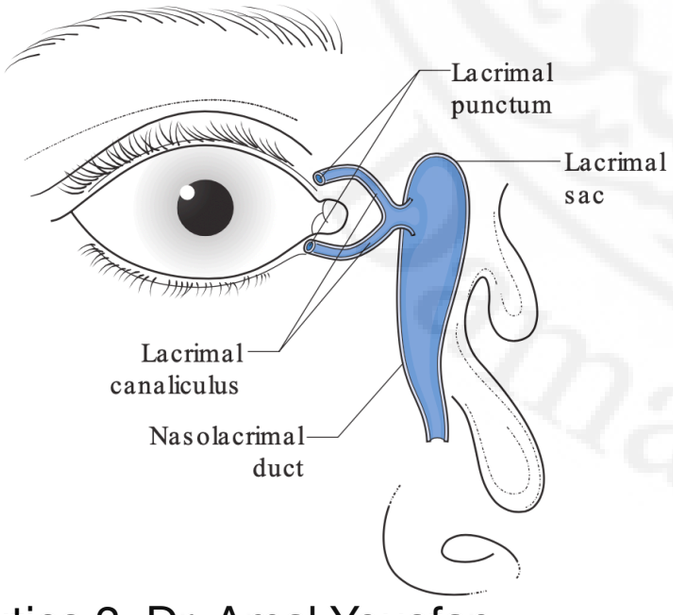
الملتحمة العينية



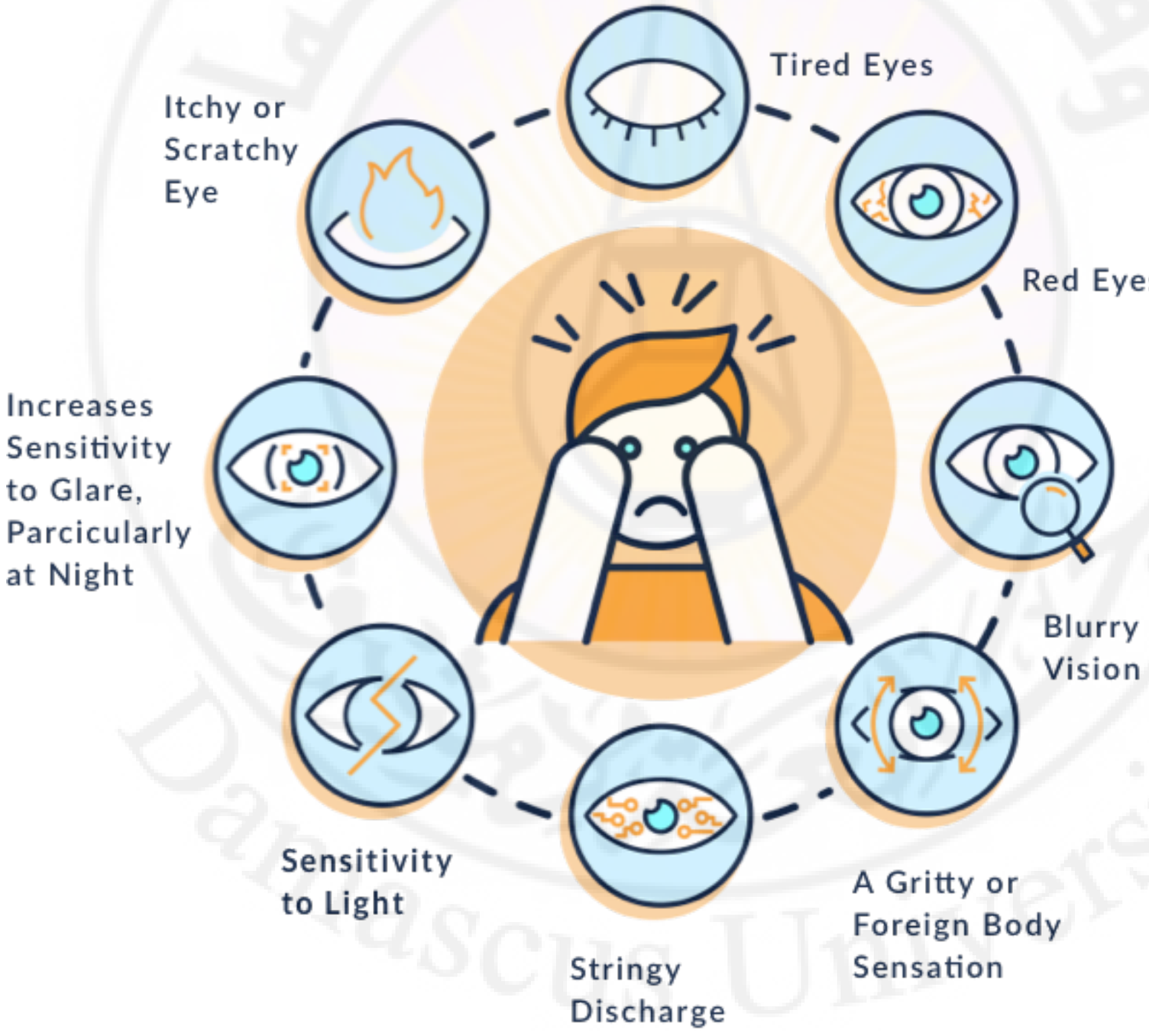
الملتحمة غشاء مخاطي يغطي القرنية والسطح الداخلي للجفنين، **غني بالأوعية الدموية واللمفاوية**. تشكل كامل المنطقة التي تغطيها الملتحمة ما يسمى بالكيس الملتحمي

تعتبر القرنية والملتحمة الطريقتين **الرئيستين** لنفوذ الأدوية المعطاة عن طريق العين

توجد الغدة الدمعية في الزاوية **الخارجية العلوية** من العين وتفرز السائل الدمعي الذي يرطب سطح القرنية باستمرار قبل أن **ينساب** في القناة الدمعية



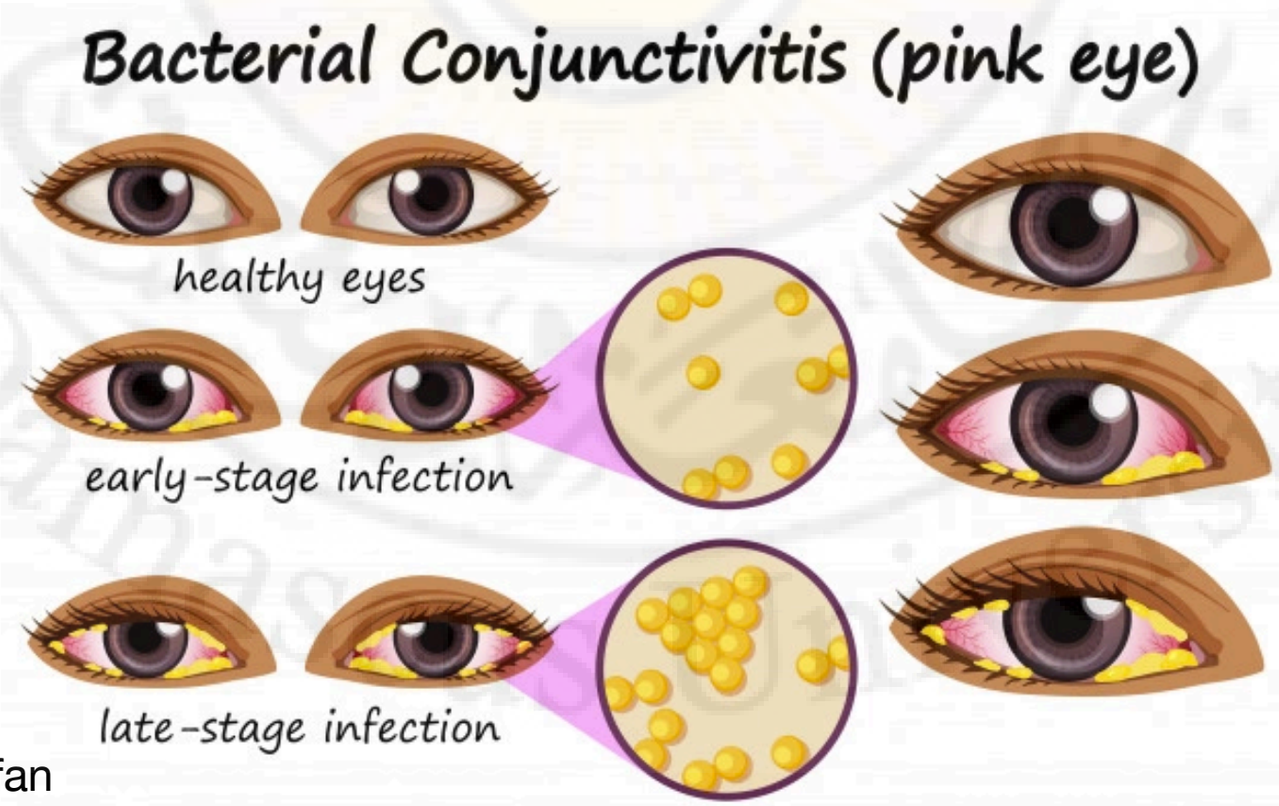
استطبابات القطورات



استطبابات القطورات

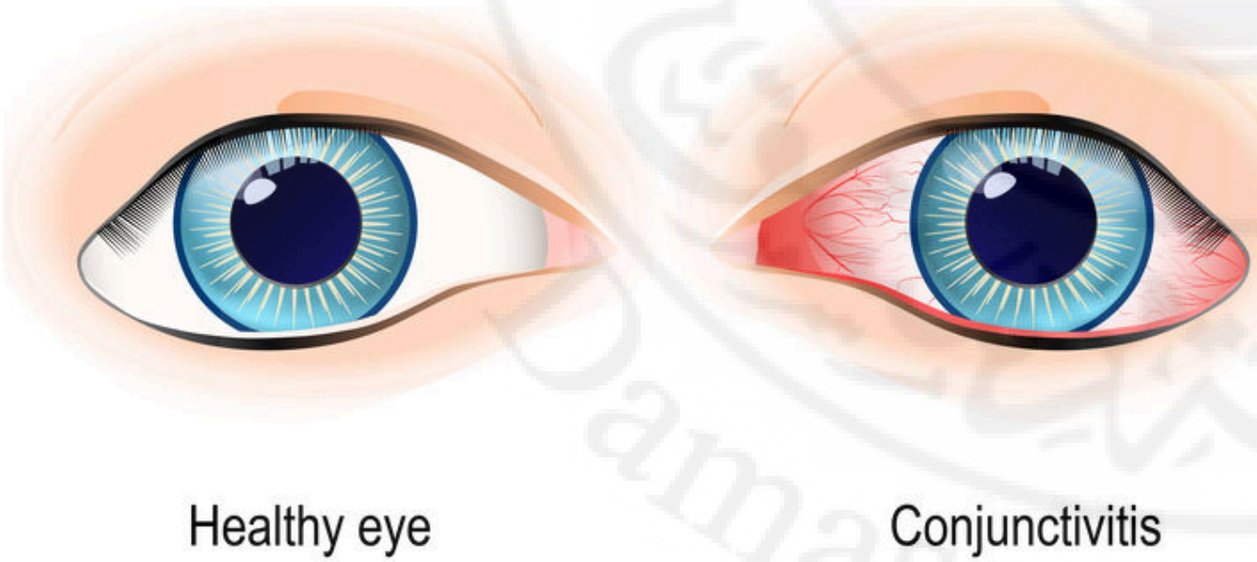
مضادات الجراثيم

- **الأملاح المعدنية:** أملاح الفضة والنحاس والتوتياء والزئبق
- **الملونات المطهرة:** أزرق الميثيلين
- **السلفاميدات:** كالبارا أمينوبنزين سلفاميد والسلفاسيتاميد
- **مضادات الحيوية:** كالبنسيللين والستربتوميسين والأوريوميسين والكلورامفنيكول والتتراسيكلين والنيوميسين
- **أملاح الأمونيوم الرباعية:** كالبنزالكونيوم والستيل بيريدنيوم



استطبابات القطورات

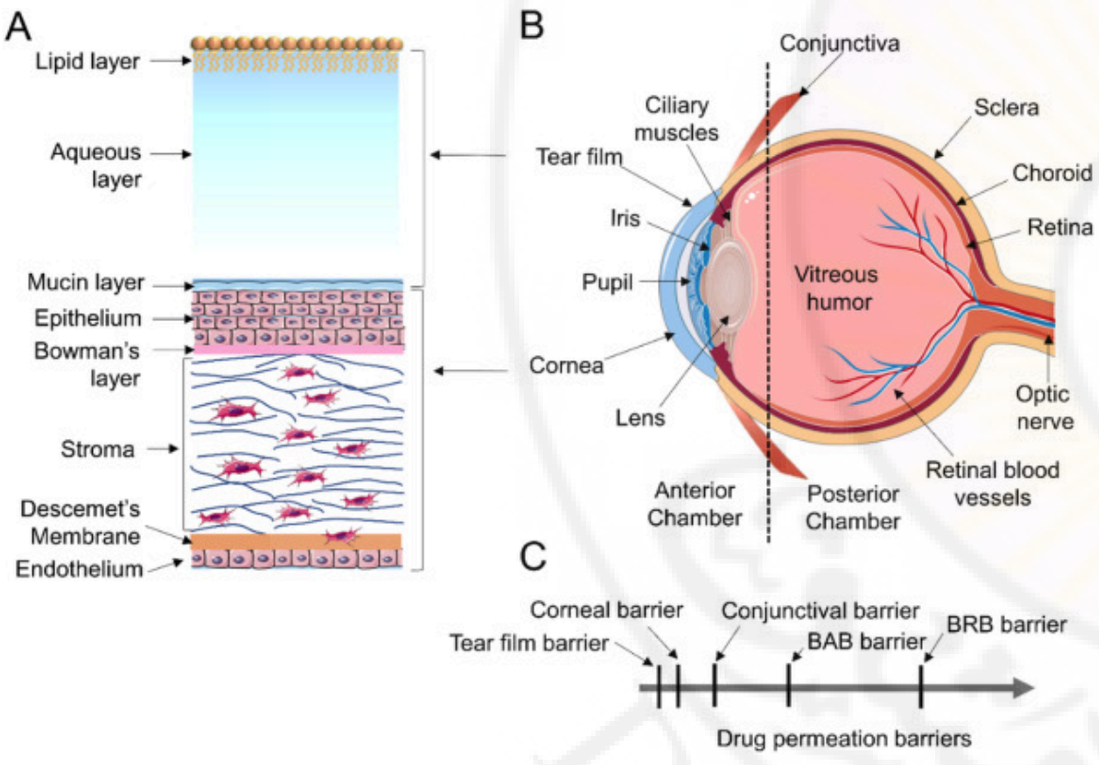
- **المخدرات الموضعية:** الكوكائين والبروكائين والتتراكائين والكسيلوكائين
- **مقبضات الحدقة:** البيلوكاربين والفيزوستيغمين
- **موسعات الحدقة:** الاتروبين والهوماتروبين
- **مقبضات الأوعية:** الأدرينالين والسنغرين
- **الهرمونات:** الكورتيزون والهيدروكورتيزون والدلتا كورتيزون
- **الفيتامينات:** الفيتامينات أ، د، ب1، ب2
- **الخمائر:** الهيالورونيداز والستربتوكيناز
- **أدوية وعائية:** الروتين Rutine والهيبارين



العوامل الفيزيولوجية لنفوذ الأدوية المعطاة عن طريق العين

يتعلق نفوذ الأدوية عن هاذين الطريقين (الملتحمة والقرنية) بعوامل عديدة:

1. الأدوية **المقبضة** للأوعية **تعيق** الامتصاص عن طريق الملتحمة، وإطالة **فترة تماس** الأدوية مع القرنية **يسهل** مرورها خلال هذا الطريق
2. تتعلق سرعة مرور المواد الدوائية خلال القرنية بصورة رئيسية **بدرجة تشردها وبعامل توزعها بين الدسم والماء:**
   - النفوذ من خلال الظهارة الخارجية للقرنية ذات الطبيعة الدسمة يكون أسهل كلما كانت درجة الانحلال في الدسم مرتفعة وكلما كان التشرد ضعيفاً
   - المرور خلال النسيج الضام للقرنية المحب للماء يكون أسرع بالنسبة للمواد المنحلة في الماء



العوامل الفيزيولوجية لنفوذ الأدوية المعطاة عن طريق العين

3. تبرز أهمية المواد الدوائية ذات **الجزيئات ثنائية الميل** Amphiphile في حادثة الامتصاص عبر القرنية العينية: القلوانيات تمر من خلال الظهارة الخارجية والظهارة الداخلية للقرنية بشكل أساس حر منحل في الدسم. على العكس، تنفذ أملاح هذه القلوانيات من خلال النسيج الضام
4. تحدد **الظهارة الخارجية للقرنية** بشكل رئيسي مرور الأدوية خلال القرنية
5. تزيد **الإصابات** (تغيرات قيمة الباهاء pH، وجود مواد خافضة للتوتر السطحي)التي يتعرض لها النسيج الظهاري نفوذيته تجاه المواد التي توجد بتماسه
6. يؤدي **ارتباط** بعض الأدوية مع بروتينات السائل الدمعي والقرنية والخلط المائي إلى ضياع قسم من فعالية هذه الأدوية مما دعا إلى اقتراح إضافة مثبطات تنافسية للارتباط مع البروتينات كخافضات التوتر السطحي (كلور ستيل بيريدينيوم مثلاً)

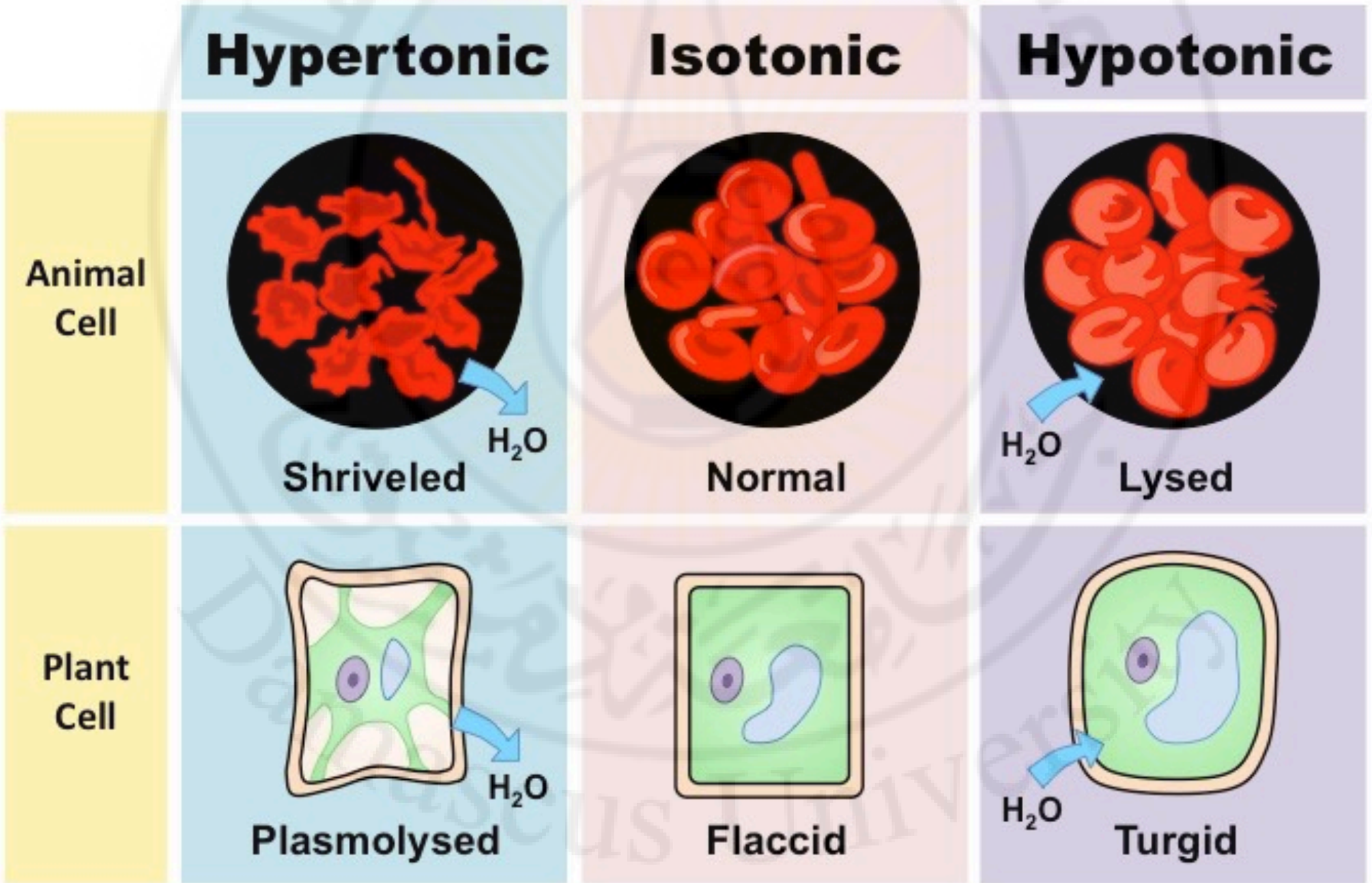
العوامل الفيزيوكيميائية لنفوذ الأدوية المعطاة عن طريق العين

تؤثر الخصائص الفيزكيميائية في درجة تحمل العين تجاه المحضرات المطبقة عليها. مما يؤدي إلى **زيادة** الإفراز الدمعي أو نفوذية ظهارة الملتحمة والقرنية.

1- الضغط الحلولي

- يعادل الضغط الحلولي للسائل الدمعي الضغط الحلولي لمحلول من **كلور الصوديوم بتركيز 0.9%**. ويمكن للعين أن **تتحمل** بسهولة، دون حدوث ألم أو تخريش، محاليل من كلور الصوديوم تتراوح تراكيزها بين **0.7 و 1.4%**.
- **تتحمل** العين المحاليل **مرتفعة** التوتر بشكل أفضل من المحاليل منخفضة التوتر.
- **تزداد** نفوذية القرنية بوجود المحاليل **منخفضة** التوتر، بينما لا يكون للمحاليل مرتفعة التوتر تأثير يذكر في النفوذية.

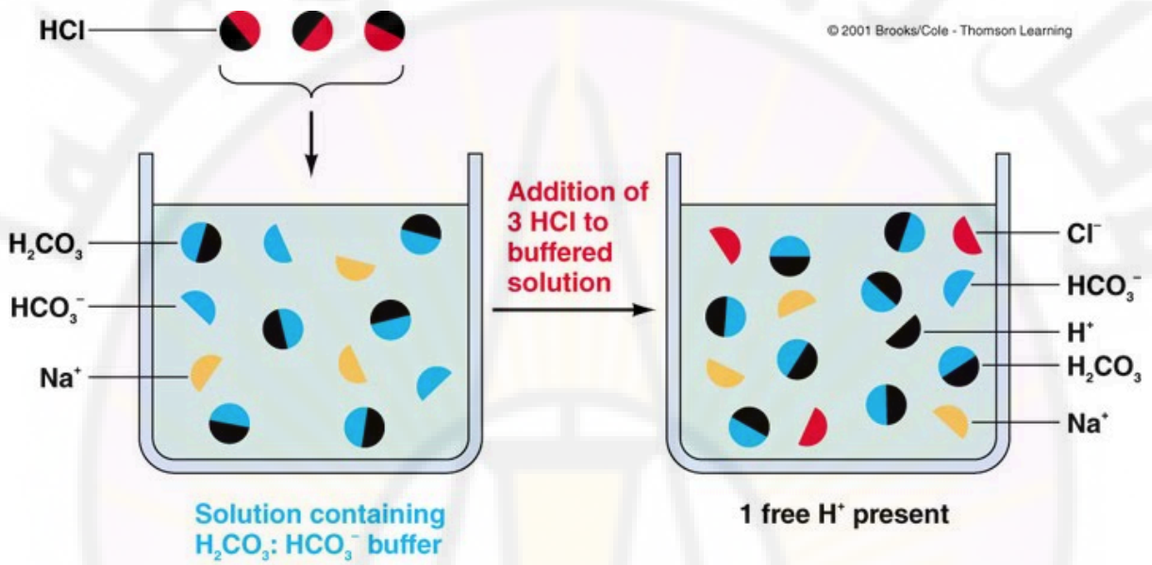
1- الضغط الحلولي

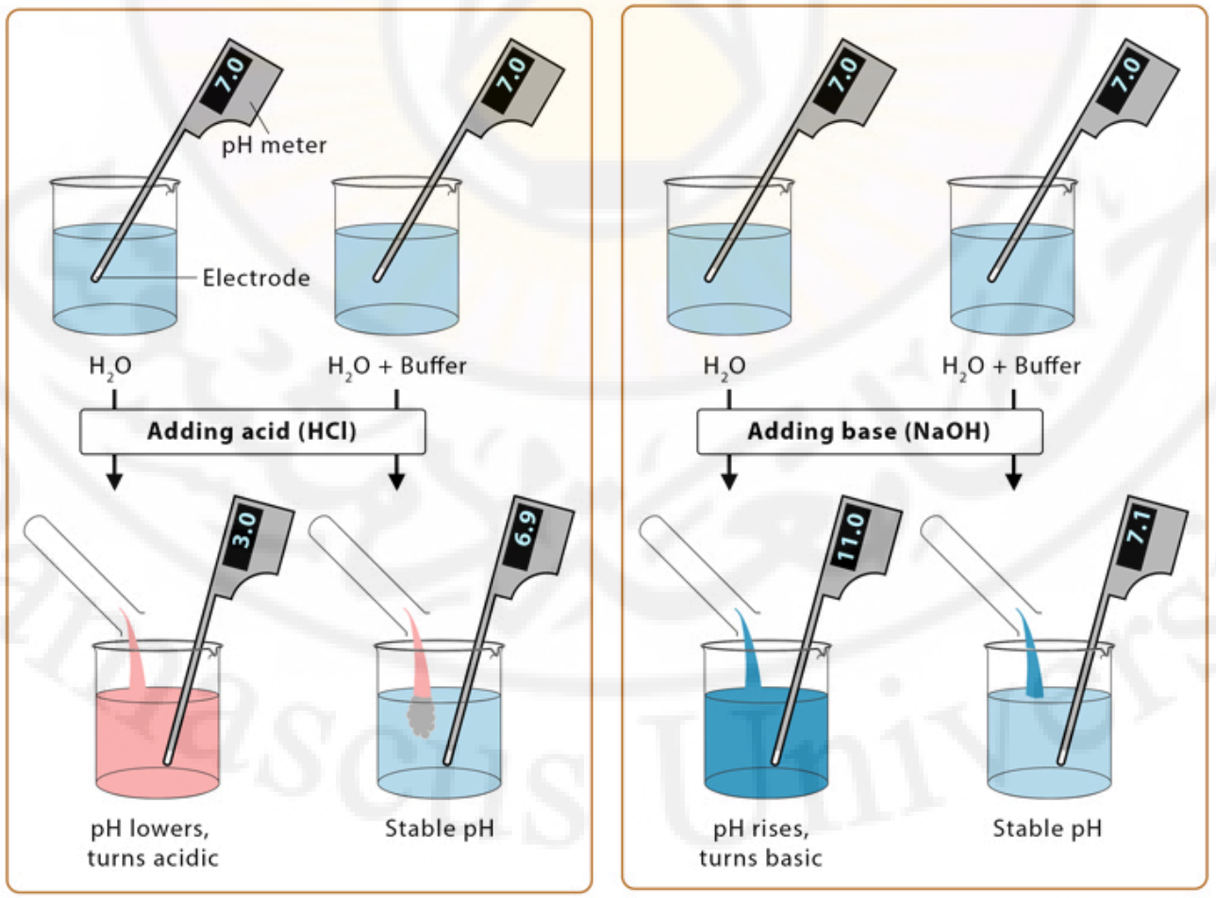


2- قيمة الباهاء (pH)

- تقارب قيمة باهاء **pH** السائل الدمعي الفيزيولوجية تقارب **7.4**
- هذه القيمة **لا تؤمن** في أغلب الأحيان الشروط المناسبة **لثبات** وحفظ المواد الفعالة أو **انحلالها**
- لابد من تحقيق قيمة الباهاء التي تؤمن **ثبات وفعالية** المادة أو مجموع المواد الدوائية الموجودة في المحضر العيني دون أن يؤثر ذلك بشكل محسوس في حسن تحمل العين
- تبيّن أن المحاليل الدارئة الفسفاتية المعادلة للتوتر **لا تكون مخرشة للعين** أو مؤلمة إذا كانت قيمة باهائها محصورة بين **7.4 و 9.6**
- يستطيع السائل الدمعي، لما يتمتع به من قدرة **دارئة**، أن يجعل وبسرعة قيمة باهاء المحاليل المقطرة في العين بالقيمة التي يمكن تحملها عندما تكون قيمة باهاء هذه المحاليل محصورة بين **4.5 و 11.5**، وعندما تكون قدرتها الدارئة ضعيفة
- يجب **ألا تكون** المحاليل العينية ذات **قدرة دارئة** إذا كانت قيم باهائها خارج حدود القيم التي لا تسبب التخريش أو الشعور بالألم، **إلا** في حالات استثنائية تفرضها مشكلة ثبات المادة الدوائية أو يوجبها الاستعمال الخاص للمحلول العيني

Buffer solutions





3- تركيز المادة الفعالة

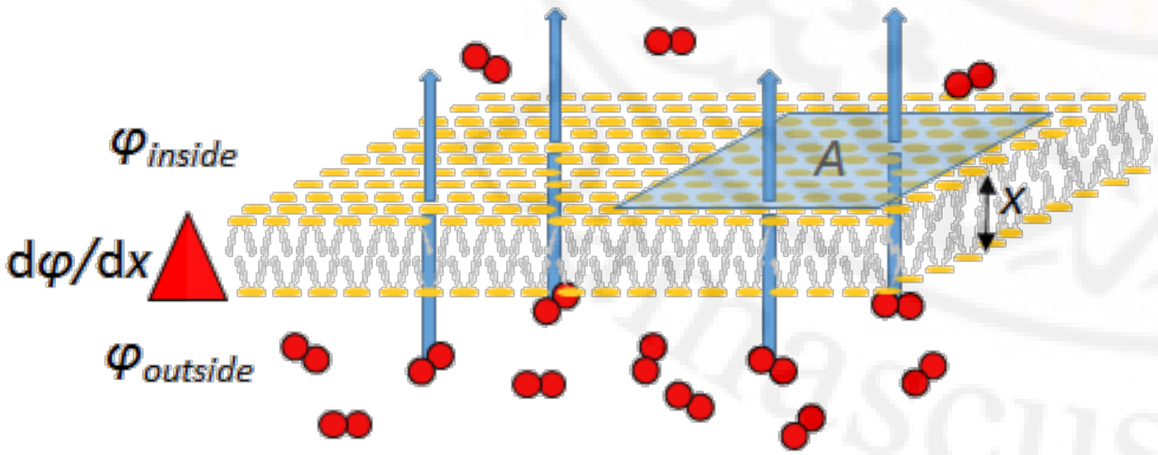
- تتعلق سرعة مرور المادة الدوائية خلال الأغشية العينية بتركيز هذه المادة في المحلول العيني وتوضح علاقة سرعة نفوذ المادة بتركيزها في المحلول بعلاقة فيك Fick في النفوذية:

سر = ن (تر1 - تر2)

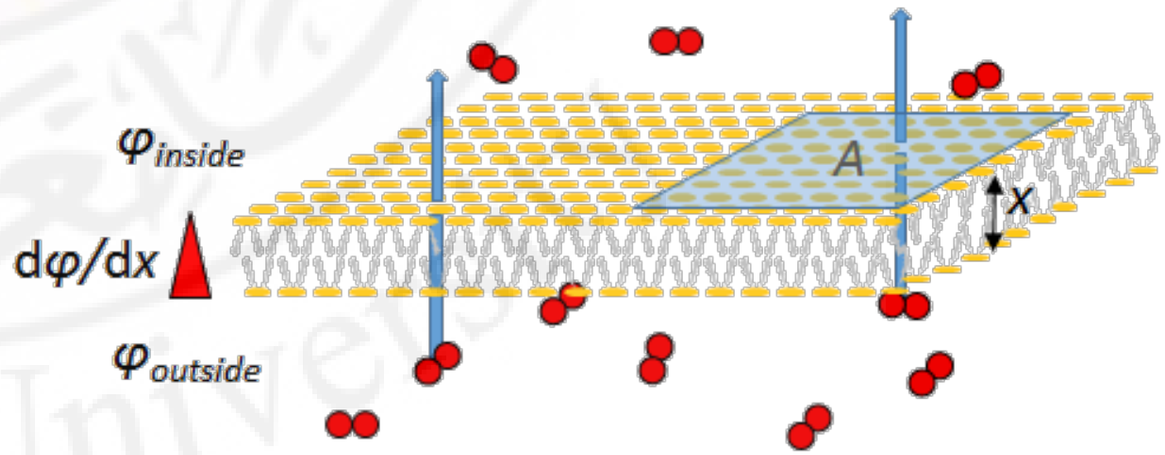
حيث : سر = السرعة ن = عامل النفوذية

تر1، تر2 = تركيز المادة في طرفي الغشاء.

- **يخفف** تقطير المحلول في العين من تركيز المادة الفعالة فيه، هذا التمديد **لا يكون كبيرا** إلا في الحالة التي يسبب فيها المحلول العيني **تخريشاً** يؤدي إلى زيادة إفراز السائل الدمعي. (في الحالة الطبيعية تتمدد القطرة الواحدة من المحلول العيني، والتي يقدر حجمها بـ 0.05 - 0.075 مل، بمقدار 0.01 مل تقريباً من السائل الدمعي الذي يوجد على سطح العين)



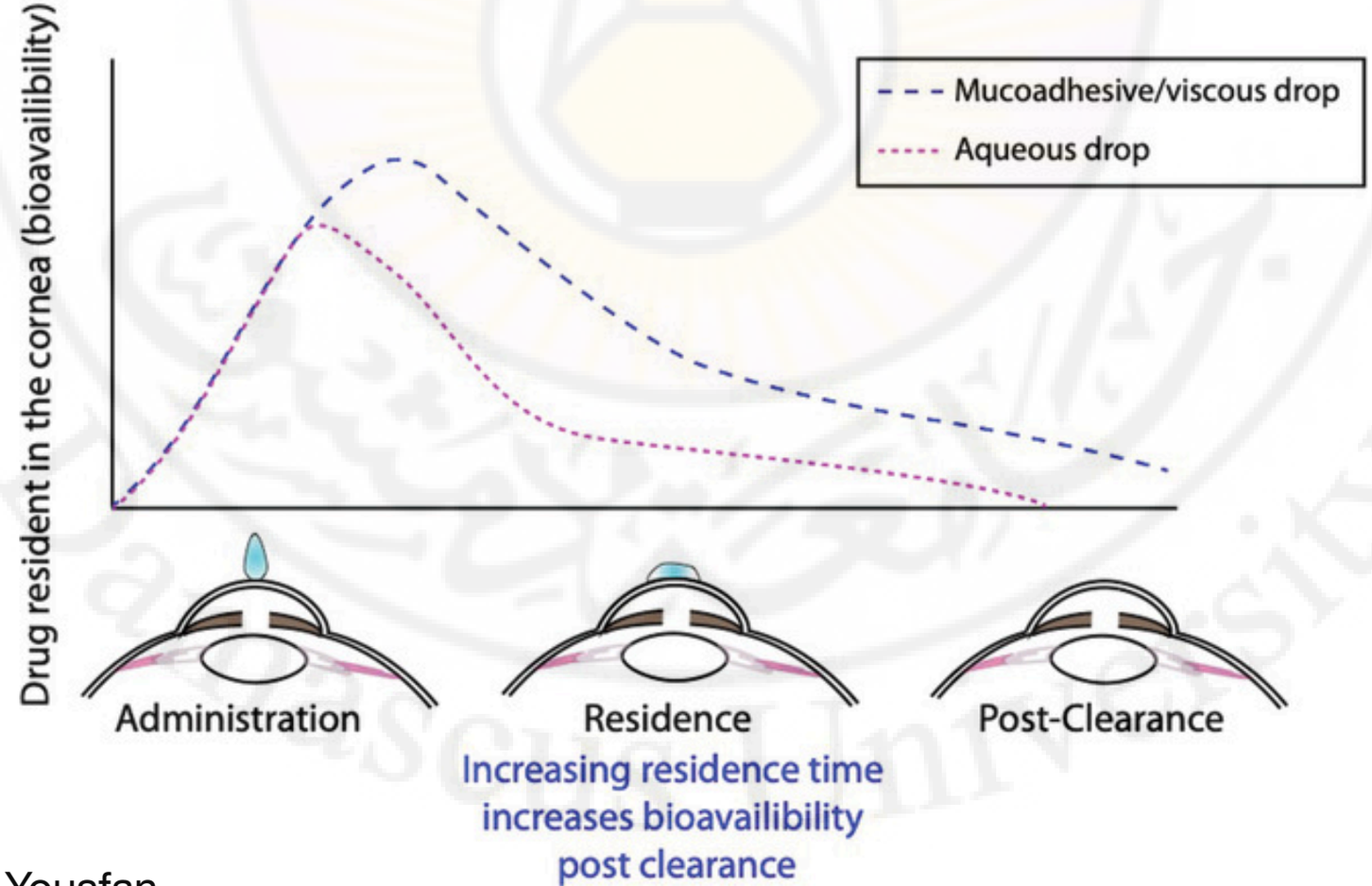
High *J*



Low *J*

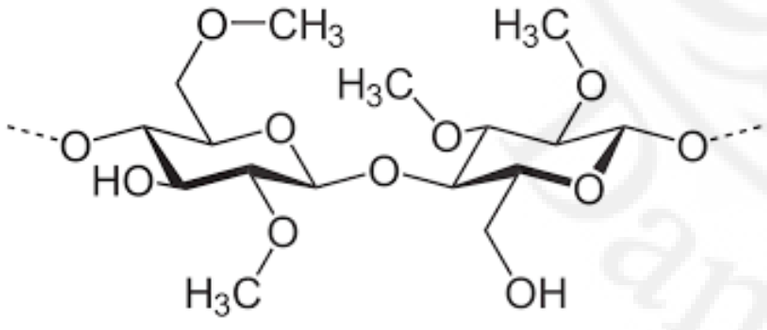
4- اللزوجة

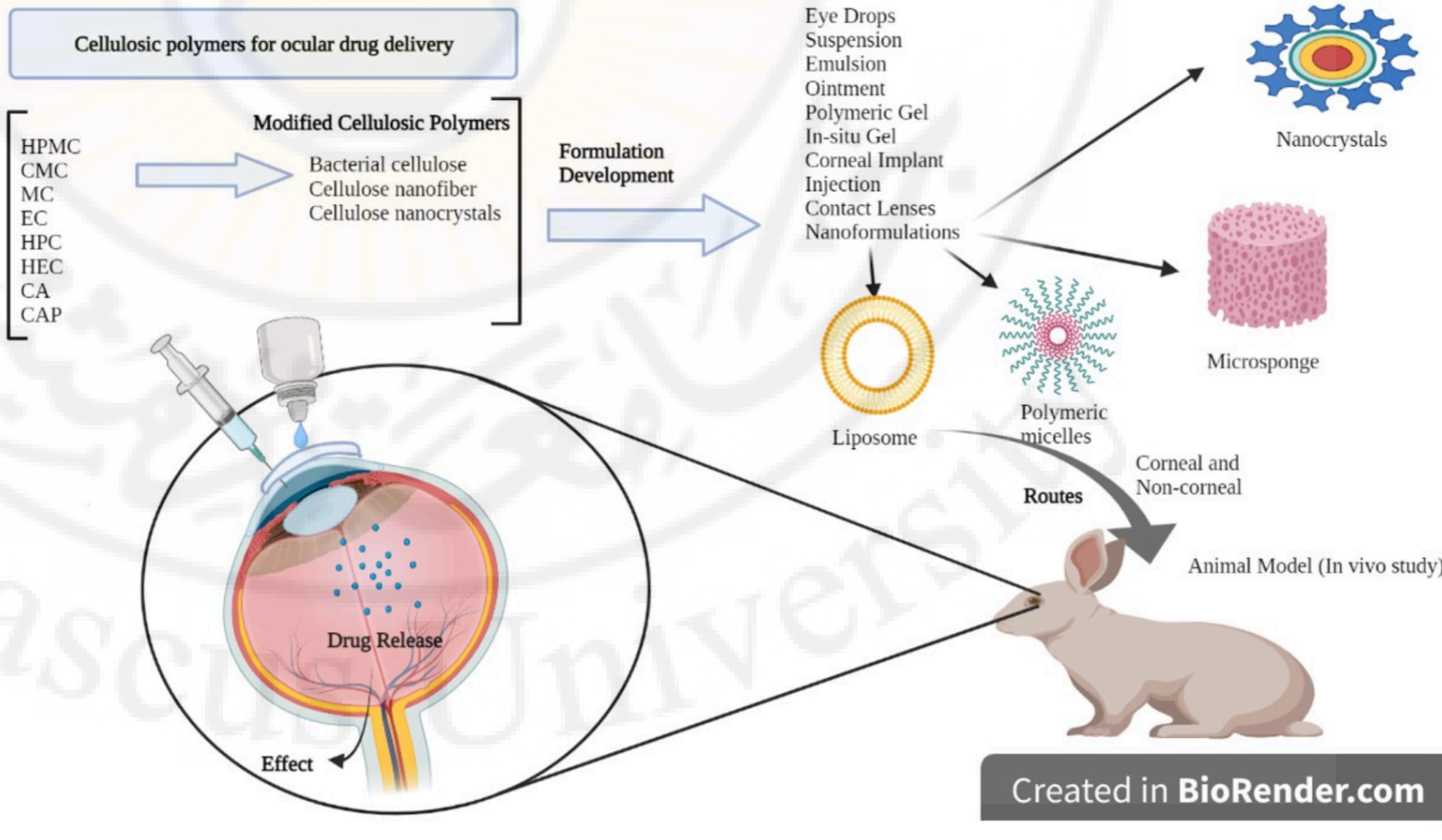
- إن **زيادة لزوجة** المحلول العيني، بإضافة مادة مزيدة للزوجة، **تزيد من مدة تماس المحلول** مع القرنية، وبالتالي فهي تطيل من مدة تأثير المادة الدوائية
- يمكن استعمال بعض مشتقات **السلولوز**، كالميثيل سلولوز والهيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز، وعديد غول الفينيل الذي يساعد على تجدد الظهارة الخارجية للقرنية إضافة إلى دوره في زيادة اللزوجة، وعديد فينيل بيروليدون



4- اللزوجة

- تجدر الإشارة إلى أن زيادة لزوجة المحاليل العينية يجب أن تكون ضمن حدود معينة لتجنب انسداد القناة الدمعية بحيث **لا تتعدى لزوجة المحلول 50 سنتبواز** تقريباً.
- **تبطئ** الجزيئات الضخمة المحبة للماء، **كالميثيل سلولوز**، حوادث **النفوذ** خلال الأغشية الحيوية. لذلك من الضروري التأكد، عند استعمال مزيدات اللزوجة، من أن الفائدة الناتجة من زيادة مدة تماس المحلول مع الأغشية العينية أكبر من التأثير المبطئ، وأن المحصلة النهائية لهذين التأثيرين إيجابية.

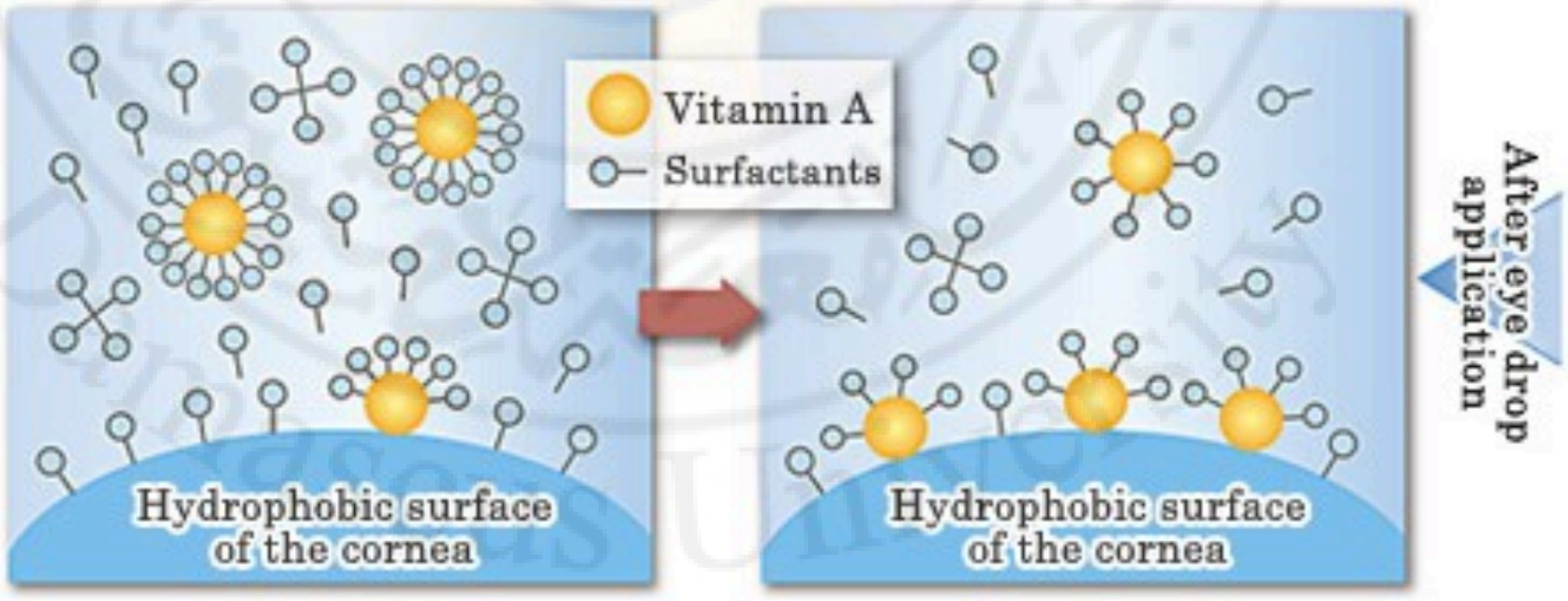




5- خافضات التوتر السطحي

يكون لخافضات التوتر السطحي المضافة للمحضرات العينية:

- فعالية **مضادة للجراثيم** (خافضات التوتر السطحي موجبة الشحنة ككلور البنزالكونيوم)
- دور مهم في **زيادة** التأثير الدوائي، فهو يساعد على امتزاج المحلول العيني مع الطبقة الرقيقة من السائل الذي يغطي العين، وعلى انتشاره على سطح ظهارة القرنية، وعلى تماسه الوثيق مع القرنية والملتحمة مما يزيد من نفوذ المواد الدوائية فى المحلول
- تأثيراً مباشراً في ظهارة القرنية حيث تصبح **أقل مقاومة** لمرور المواد الدوائية



5- خافضات التوتر السطحي

Surfactants are typically included in ophthalmic preparations to **solubilise or disperse drugs.**

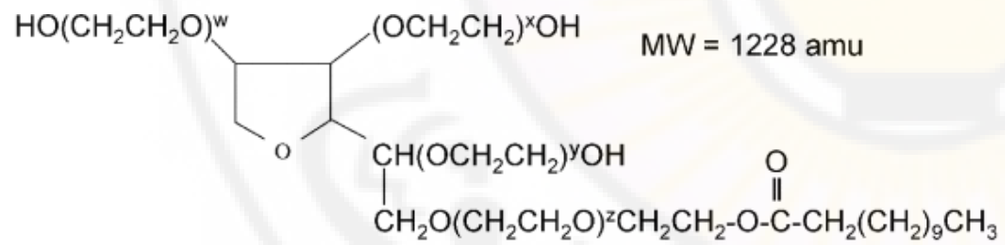
Irritation power of surfactants decreases in the following order: cationic > anionic > zwitterionic > non-ionic.

Non- ionic surfactants are therefore the most commonly used, examples include: polysorbate 20, polyoxyl 40 stearate, poly oxypropylene-polyoxyethylenediol.

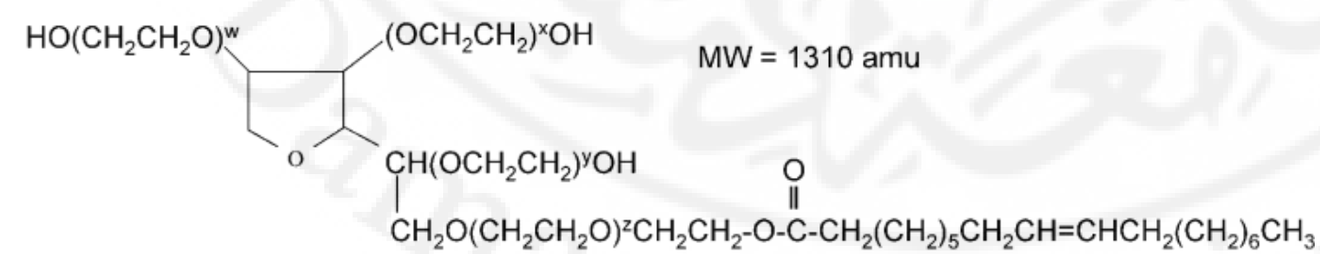
Despite being the least irritant, non-ionic surfactants have been shown to **remove the mucus layer and disrupt the tight junction** a complexes of the cornea, therefore increasing drug permeability. Surfactants may also interact with **polymeric substances in the preparation and reduce the efficacy of preservatives**. The concentration of surfactant is important not only in terms of drug solubility, safety and patient tolerance, but also because **high concentrations can lead to foaming upon product manufacture or shaking.**

5- خافضات التوتر السطحي

- تُستخدم خافضات التوتر السطحي موجبة الشحنة **(كلور البنزالكونيوم)** وغير المتشردة **(التوين 20 والتوين 80)** في المحضرات العينية، وإن كانت المشتقات غير المتشردة هي الأفضل تحملاً من قبل العين
- يجب تحديد التركيز المناسب الواجب استعماله من المادة الخافضة للتوتر السطحي مع الأخذ بالاعتبار التركيز المذيلي الحرج **(ت م ح)**، إذ إن القسم الحر من الدواء هو الذي ينفذ من خلال الغشاء الظهاري.

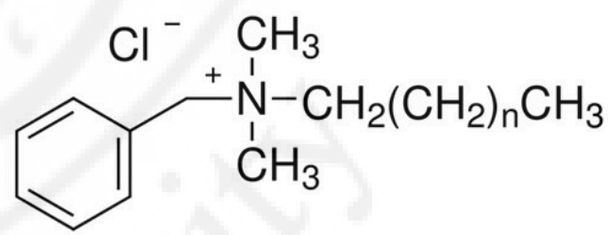


Polysorbate 20 (Tween 20): polyoxyethylene sorbitan monolaurate



Polysorbate 80 (Tween 80): polyoxyethylene sorbitan monooleate

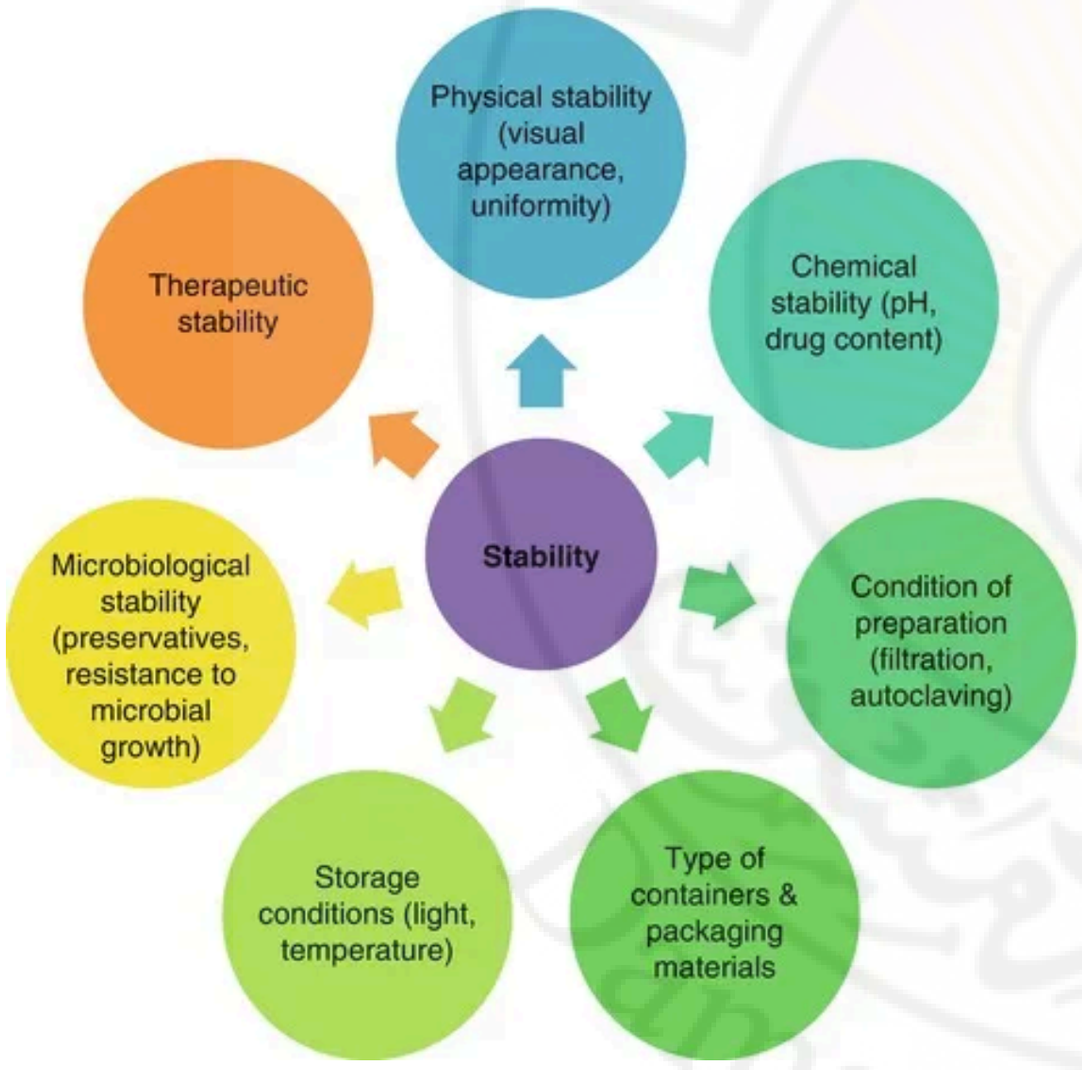
(w + x + y + z) = 20



خصائص القطورات

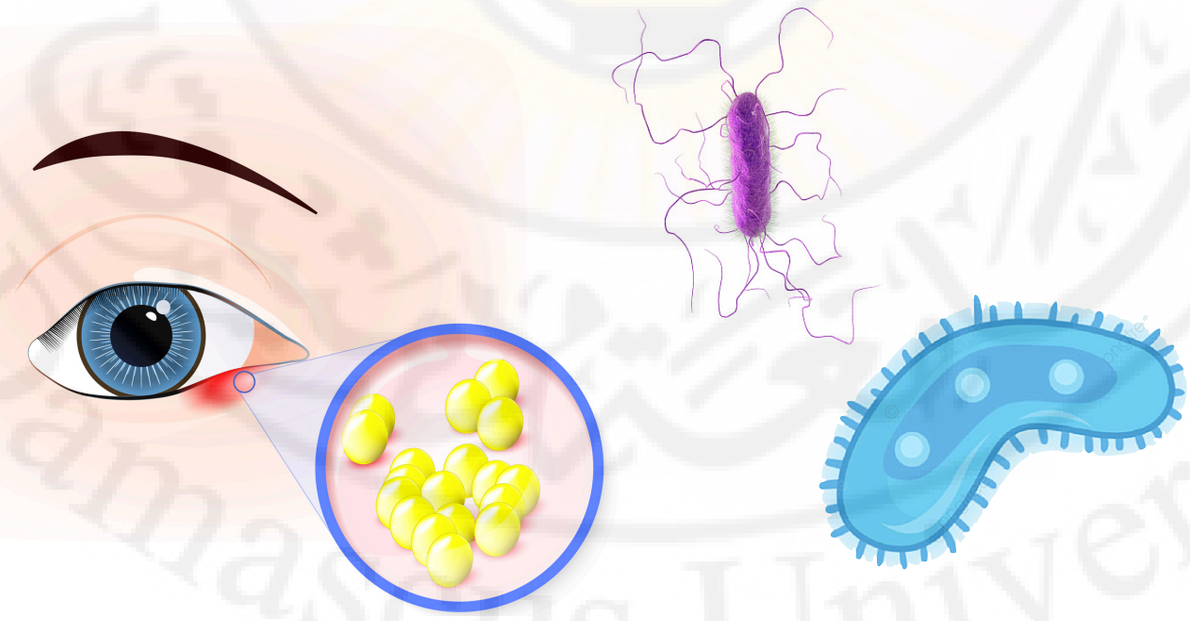
يجب أن تتوفر في القطورات مجموعة من الخصائص التي تضمن سلامة العين التي ستكون بتماس معها، القطورات يجب أن تكون:

- **عقيمة**
- **رائقة** أو خالية من الأجزاء الصلبة الغريبة
- ذات قيمة باهاء **(pH)** مناسبة
- معادلة **لتوتر** السائل الدمعي
- حاوية على مادة **مضادة للجراثيم**
- ذات **لزوجة** ملائمة
- **احتفاظ** المواد الدوائية الموجودة فيها **بثباتها** وبفعاليتها



1- العقامة

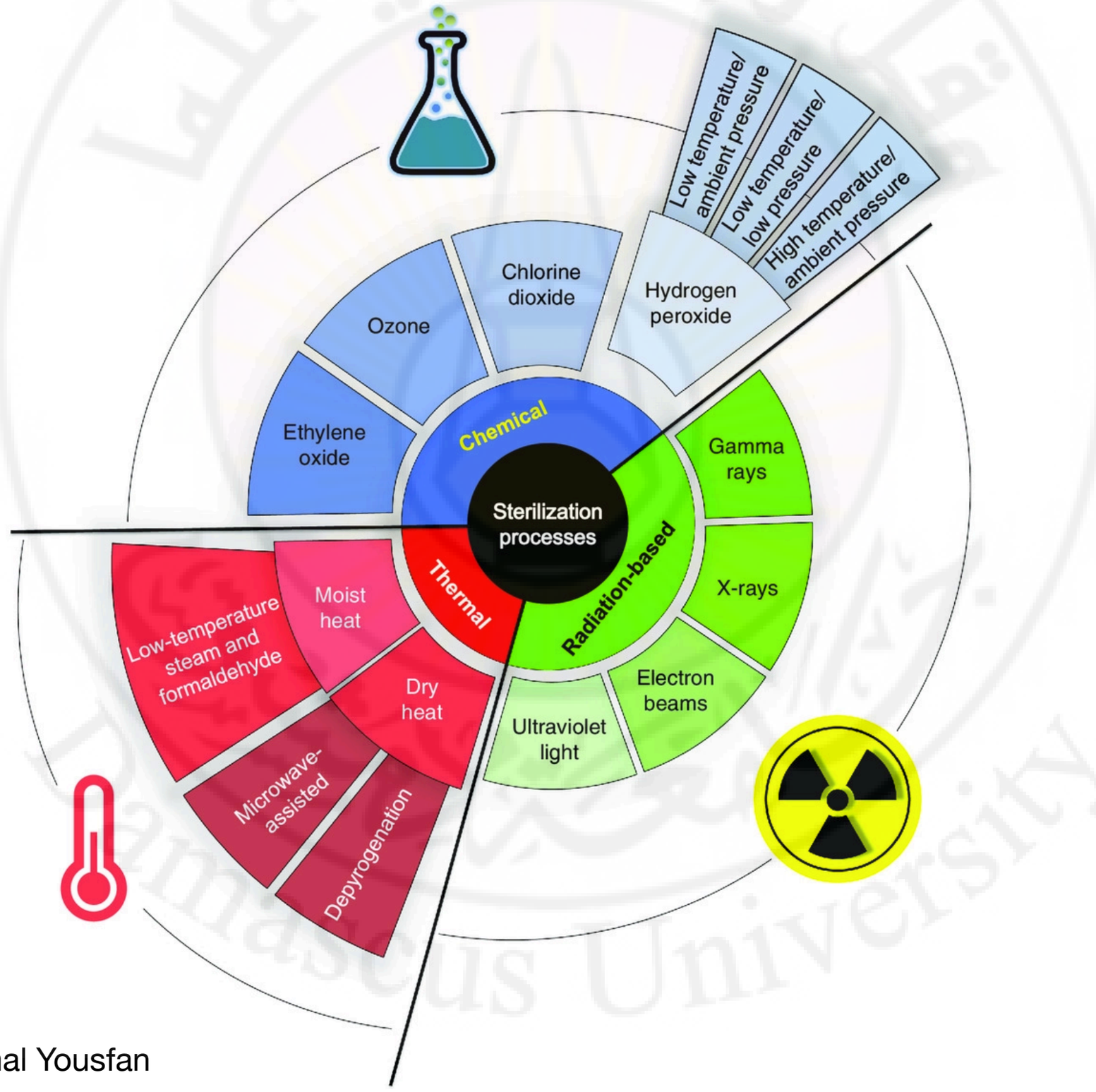
- العقامة صفة **أساسية** يجب أن تتوفر في المحضرات العينية.
- استعمال قطورات غير عقيمة في معالجة العين يمكن أن يؤدي إلى إصابة العين بعدد من العضويات الدقيقة كعصيات **القيح الأزرق**، والمكورات العنقودية الذهبية **Staphylocoque aureus**، والمتقلبات الاعتيادية **Proteus vulgaris**.
- تلوث المحضر العيني بعصيات القيح الأزرق كثيرة الانتشار خطير جداً لدرجة أنه قد يؤدي **لفقدان** بصر العين المُعالجة.



1- العقامة

- تستطيع العين **السليمة** مقاومة العضويات الدقيقة **فالظهارة الخارجية للقرنية** تشكل حاجزاً ضد الجراثيم، و**السائل الدمعي** يتمتع بقدرة قاتلة للجراثيم بما يحتوي عليه من خمائر حالة، إلا أن الجراثيم يمكن أن تنتقل، في حالة العين المصابة، إلى **النسيج الضام للقرنية** وأن تنمو فيه، لكونه وسطاً **مناسباً لنمو** الجراثيم، مسببة قرحة القرنية وفقدان البصر.
- يتم تعقيم القطورات بإتباع إحدى طرق التعقيم المعروفة، إلا أن طريقة التعقيم المتبعة يجب أن **تلائم** الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمختلف المكونات التي يتركب منها القطور، كما يجب أن تكون ملائمة لطبيعة الأوعية والملحقات المستخدمة في التعبئة.

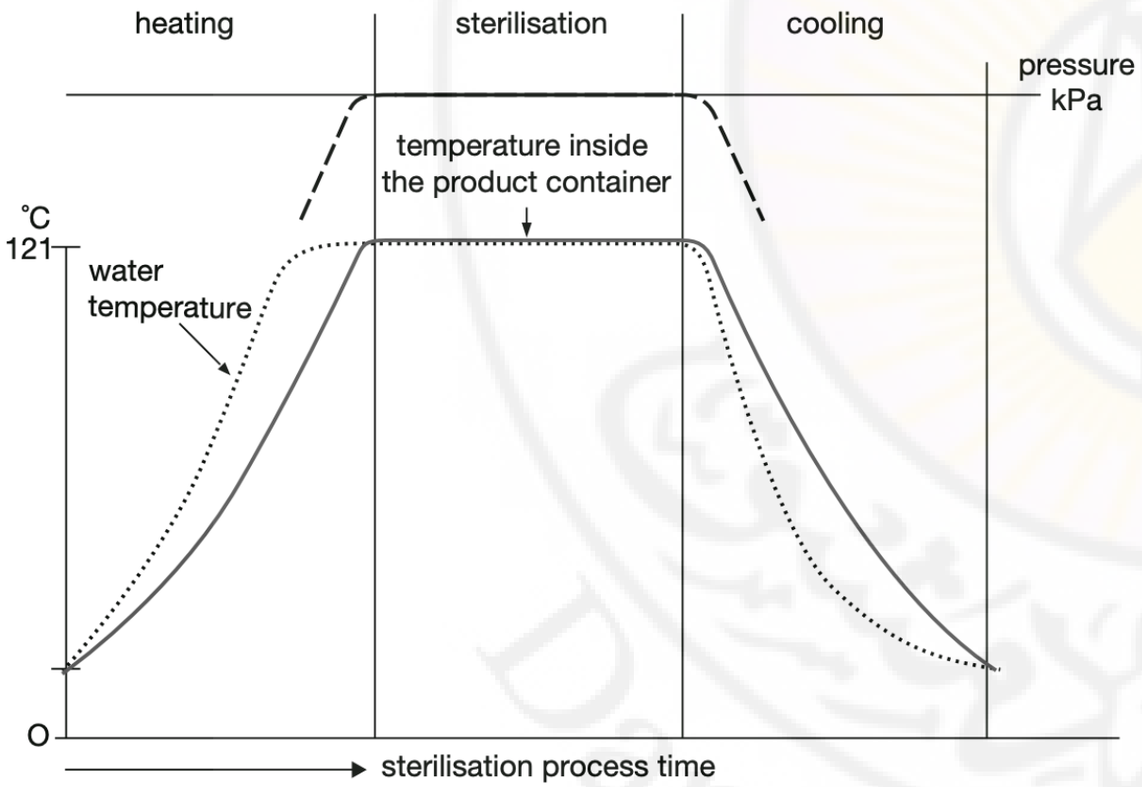
1- العقامة

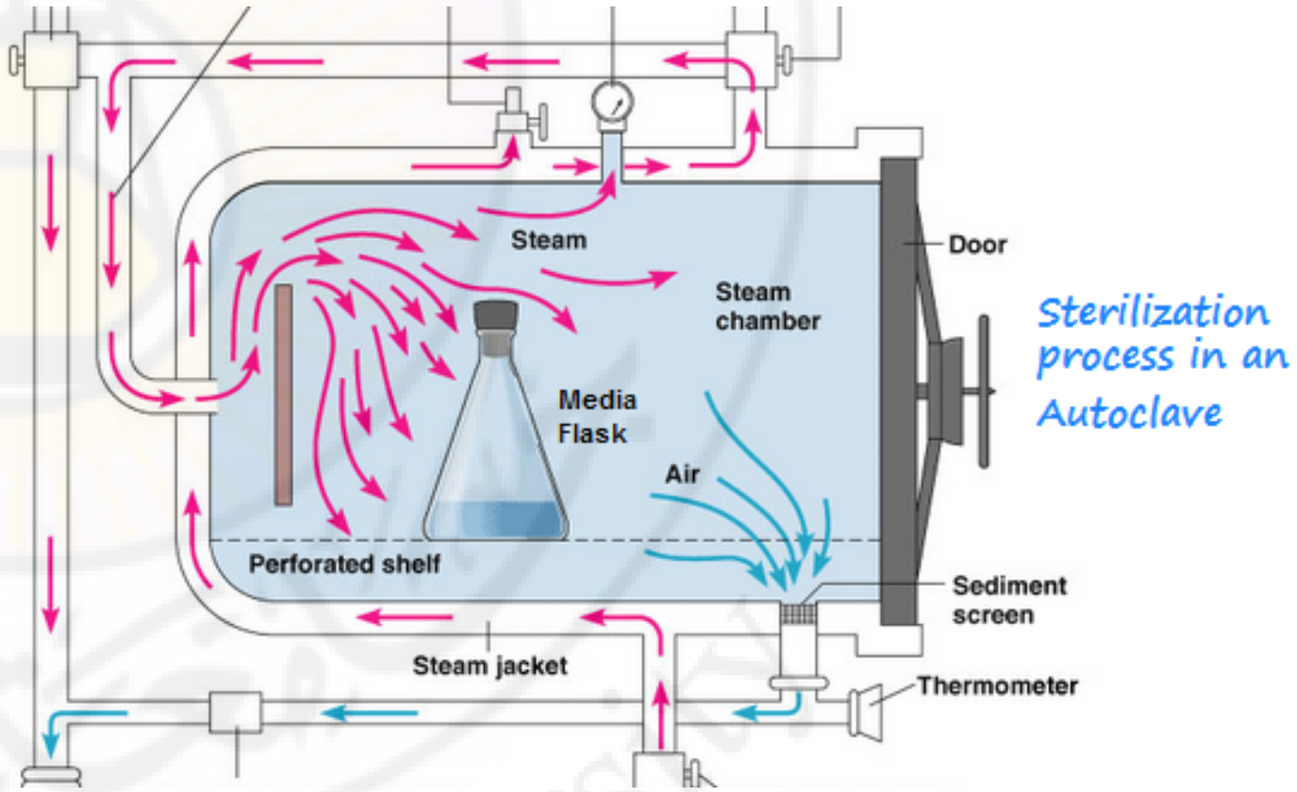

Sterilization processes
Chemical
Ozone
Chlorine dioxide
Ethylene oxide
Hydrogen peroxide
Radiation-based
Gamma rays
X-rays
Electron beams
Ultraviolet light
Thermal
Low-temperature steam and formaldehyde
Moist heat
Dry heat
Microwave-assisted
Depyrogenation
Low temperature/ ambient pressure
Low temperature/ low pressure
High temperature/ ambient pressure

1- التعقيم في جو مشبع ببخار الماء تحت الضغط

- يتم التعقيم بهذه الطريقة في الصاد الموصد بدرجة الحرارة **121°م** ولمدة لا تقل عن **15 دقيقة**.
- هي من أكثر طرائق التعقيم فعالية.
- **لا تطبق إلا** إذا كانت مكونات المحضر **مقاومة** لتأثير الحرارة التي تخضع لها في أثناء التعقيم.
- **لا تصلح** لتعقيم المحضرات الحاوية على مواد سريعة التخرب بتأثير الحرارة، كبعض **القلوانيات** التي تتحلمه بسهولة، و**الفيتامينات** التي تتأكسد، و**الخمائر والهرمونات والمضادات الحيوية** التي تفقد فعاليتها
- **لا تقاوم** الأوعية المصنوعة من المواد **اللدنة** هذه الطريقة في التعقيم.
- **يسهل التسخين** تحت الضغط تفاعلات **المبادلة** بين مكونات القطور وشوارد الزجاج، خاصة إذا كانت المقاومة المائية للزجاج قليلة، مما قد يؤدي إلى حدوث بعض التنافرات **(ترسبات)** بسبب القلوية الناتجة أو بسبب الشوارد الكلسية.

1- التعقيم في جو مشبع ببخار الماء تحت الضغط

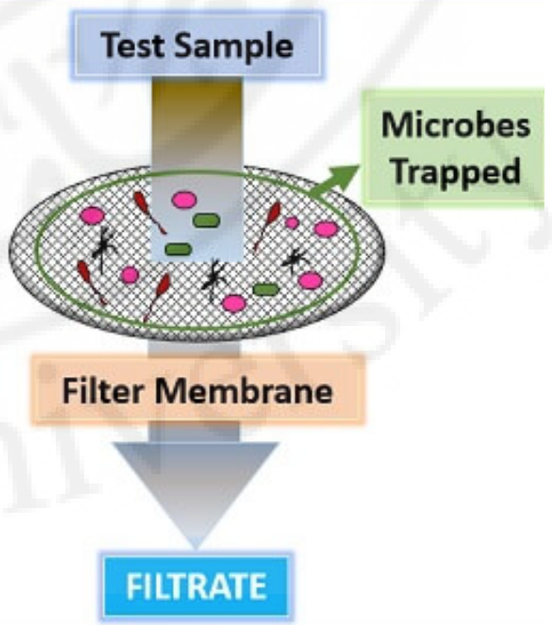




2- التعقيم بالترشيح

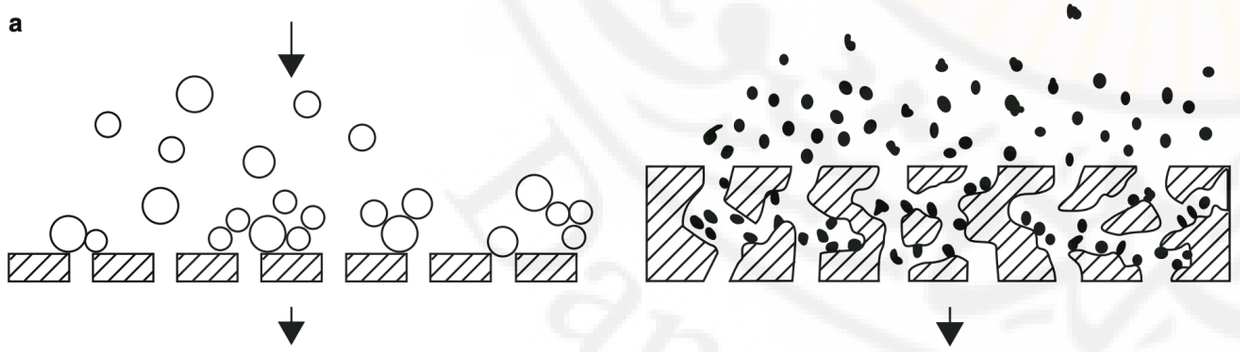
- تتبع هذه الطريقة لتعقيم المحاليل الحاوية على مواد فعالة **حساسة** لتأثير الحرارة.
- وتتم بترشيح المحاليل المراد تعقيمها باستخدام مراشح ذات **مسام** لا تسمح بمرور العضويات الدقيقة كعصيات القيح الأزرق، التي تتراوح أبعادها بين **0.3 و 0.7 مكرومتر**، والمكورات العنقودية والمكورات العقدية التي تتراوح أبعادها بين **0.6 و 1 مكرومتر**.
- يتم **التعقيم بالصاد الموصد** على المحضر **بعد تعبئته** في وعائه النهائي وإغلاقه، أما في حالة التعقيم **بالترشيح** فان المحلول الذي يجتاز المرشحة يجب أن **يوزع** في أوعيته النهائية **بصورة عقيمة**، كما يفضل تعقيم كل مكون من مكونات المحلول بشكل منفصل وبالطريقة الملائمة، وتحضير المحلول بصورة عقيمة، وإضافة مادة مضادة للجراثيم كضمان إضافي لتأمين عدم التلوث.

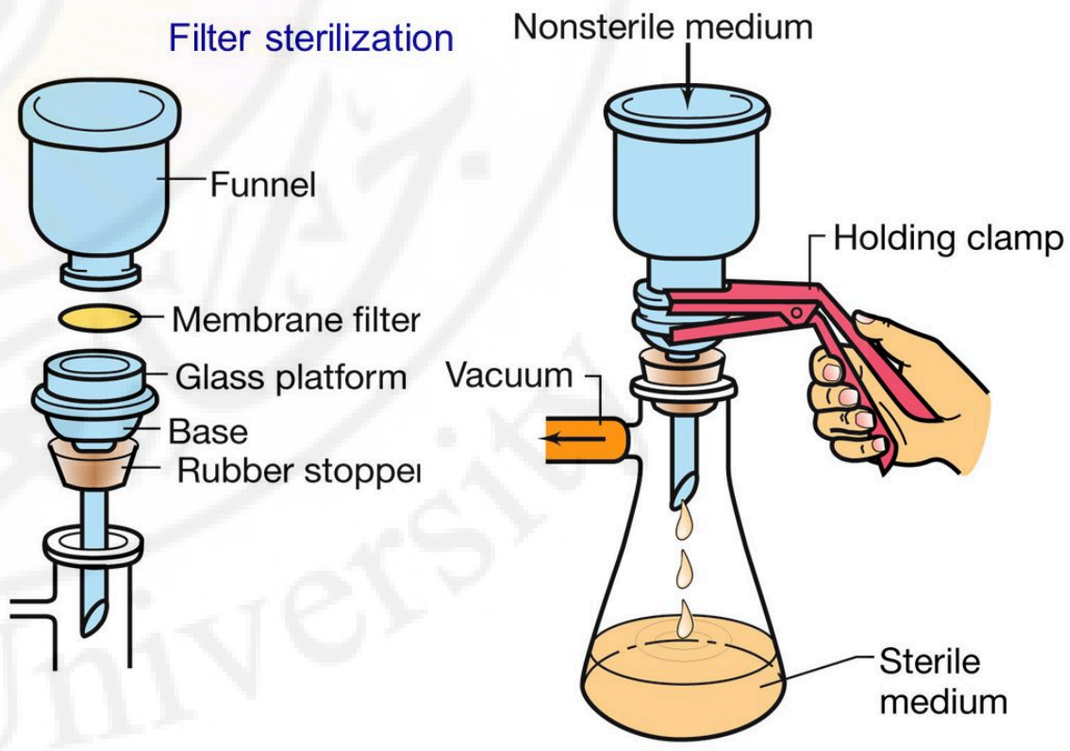




2- التعقيم بالترشيح

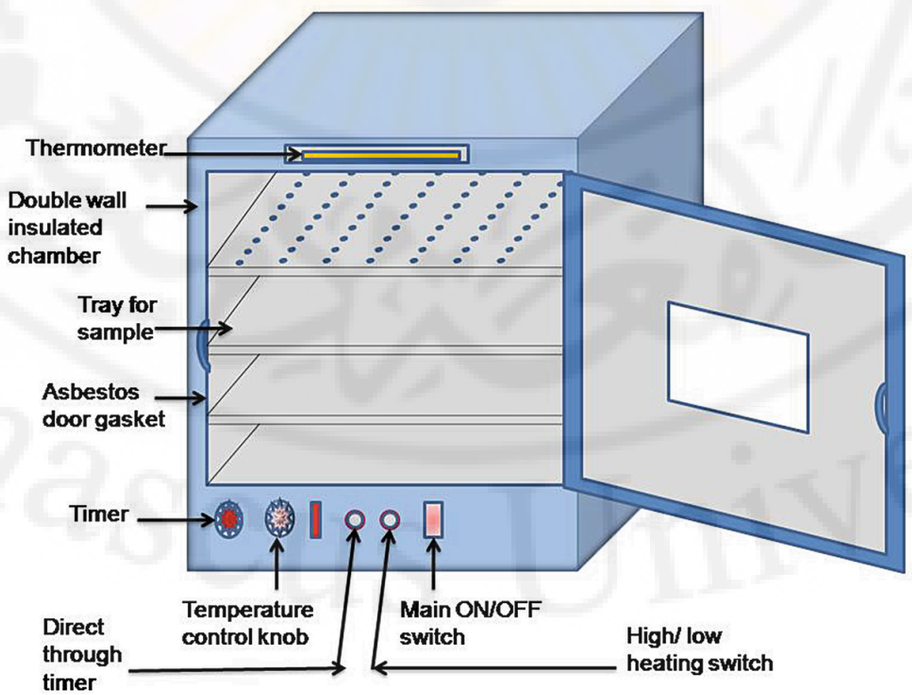
- تكون المراشح المستخدمة لتطبيق التعقيم بالترشيح ذات طبيعة مختلفة: فهناك **شمعات شامبرلان** و**شمعات بركفيلد**، ومراشح **الزجاج المفتت**، ومراشح **الاميانت** أو مزيج **الاميانت والسلولوز**.
- تعد الأغشية الراشحة المكونة من **استرات السلولوز (نترات وخلات)** من أكثر المراشح استعمالاً في ترشيح المحاليل العينية.
- القطر الوسطي لمسام الأغشية الراشحة المستعملة في هذا المجال يكون بحدود **0.2 مكرومتر**.
- تستعمل الأقراص ذات القطر الصغير **(13 أو 25 ملم)** الموجودة ضمن جهاز أو أداة بسيطة لترشيح كميات محدودة من المحاليل العينية بقصد تعقيمها في مجال المخبر أو الصيدلية.





3- التعقيم بالحرارة بوجود مادة مضادة للجراثيم

- حيث يخضع المحلول العيني الحاوي على مادة مضادة للجراثيم، والموجود في أوعيته النهائية، لتأثير درجة من الحرارة تتراوح بين **98° و 100°** لمدة **30 دقيقة**.
- أن **وجود** المادة المضادة للجراثيم في المحلول **يزيد** من فعالية الحرارة في التعقيم.
- **يتطلب** إتباع هذه الطريقة التعقيم **المسبق**، وبالطريقة المناسبة، للأوعية والملحقات المستعملة في التعبئة.
- تجدر الإشارة إلى أن هذه الطريقة **لا تطبق** لتعقيم المحاليل العينية التي تستعمل **لمرة واحدة فقط أو وحيدة المقدار**. إذ إن هذا النوع من المحاليل العينية يجب **ألا** يحتوي على مادة مضادة للجراثيم.



3- التعقيم بالحرارة بوجود مادة مضادة للجراثيم

Preservatives are included in **multi-dose containers** to destroy and **inhibit the growth of microorganisms** that may have been accidentally introduced on opening of the container. They are not to be used in products or intraocular administration as they can lead to irritation. Ideally, a preservative should have a **broad-spectrum** anti-microbial activity.

Single dose units (SDUs) have been developed to circumvent the use o preservatives while maintaining stability.



3- التعقيم بالحرارة بوجود مادة مضادة للجراثيم

Several multi-dose bottles have been developed that maintain sterility without the use of a preservative, one of these is the **ABAK patented filter** system which uses a **0.2 µm nylon membrane** to prevent bacteria from entering the bottle. It is known as Airless Antibacterial Dispensing System (AADSTM, Pfizer) and works by preventing air, and therefore bacteria, from entering the container on dispensing. Furthermore, **a silver coil** is included in the bottle tip. Silver has antibacterial properties and therefore any bacteria contacting the tip do not contaminate the contents. This system guarantees three months of sterility.

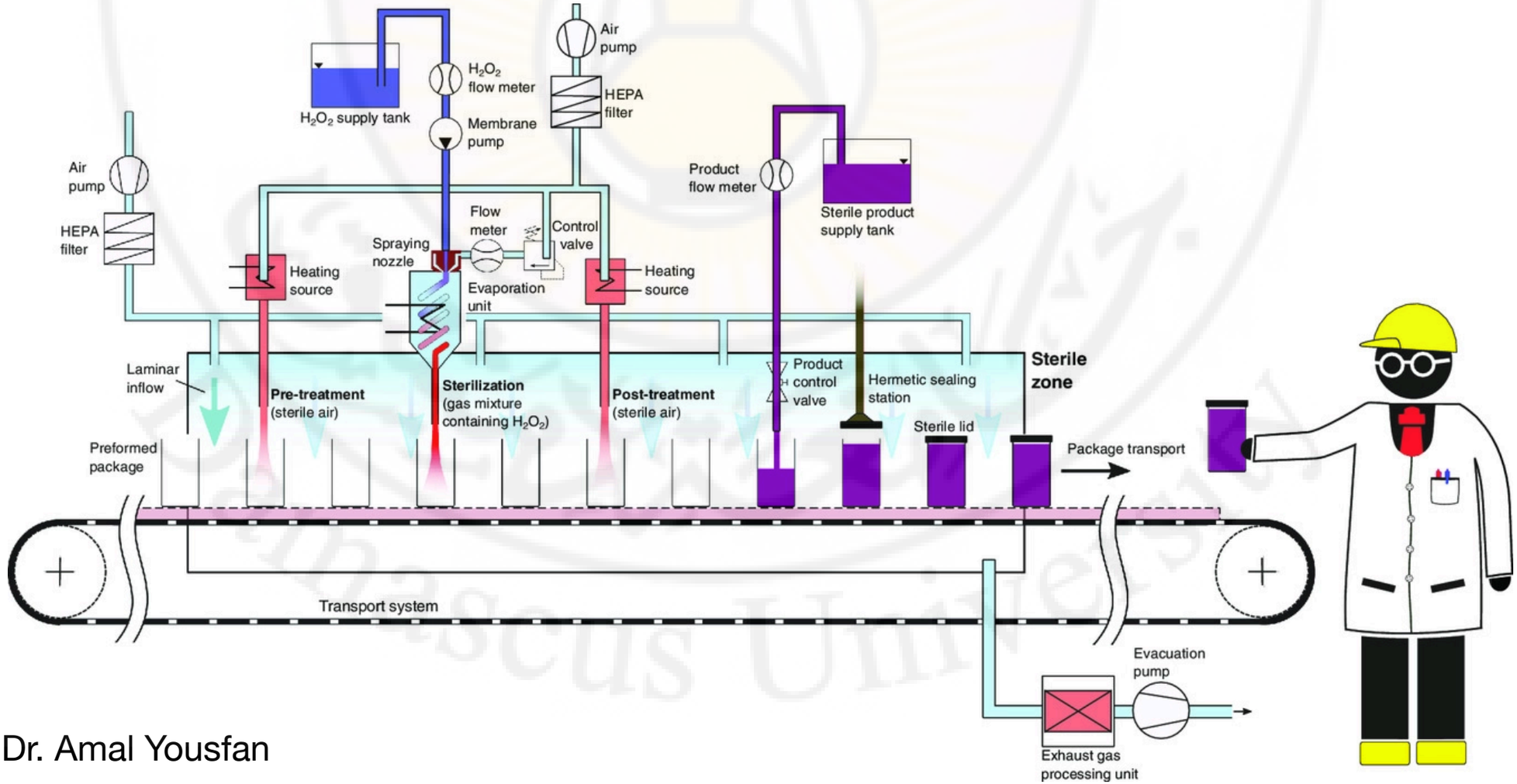
3- التعقيم بالحرارة بوجود مادة مضادة للجراثيم



4- تعقيم الأوعية والملحقات

يتم تعقيم الأوعية بعامة بإحدى الطريقتين الآتيتين وذلك بحسب طبيعتها:

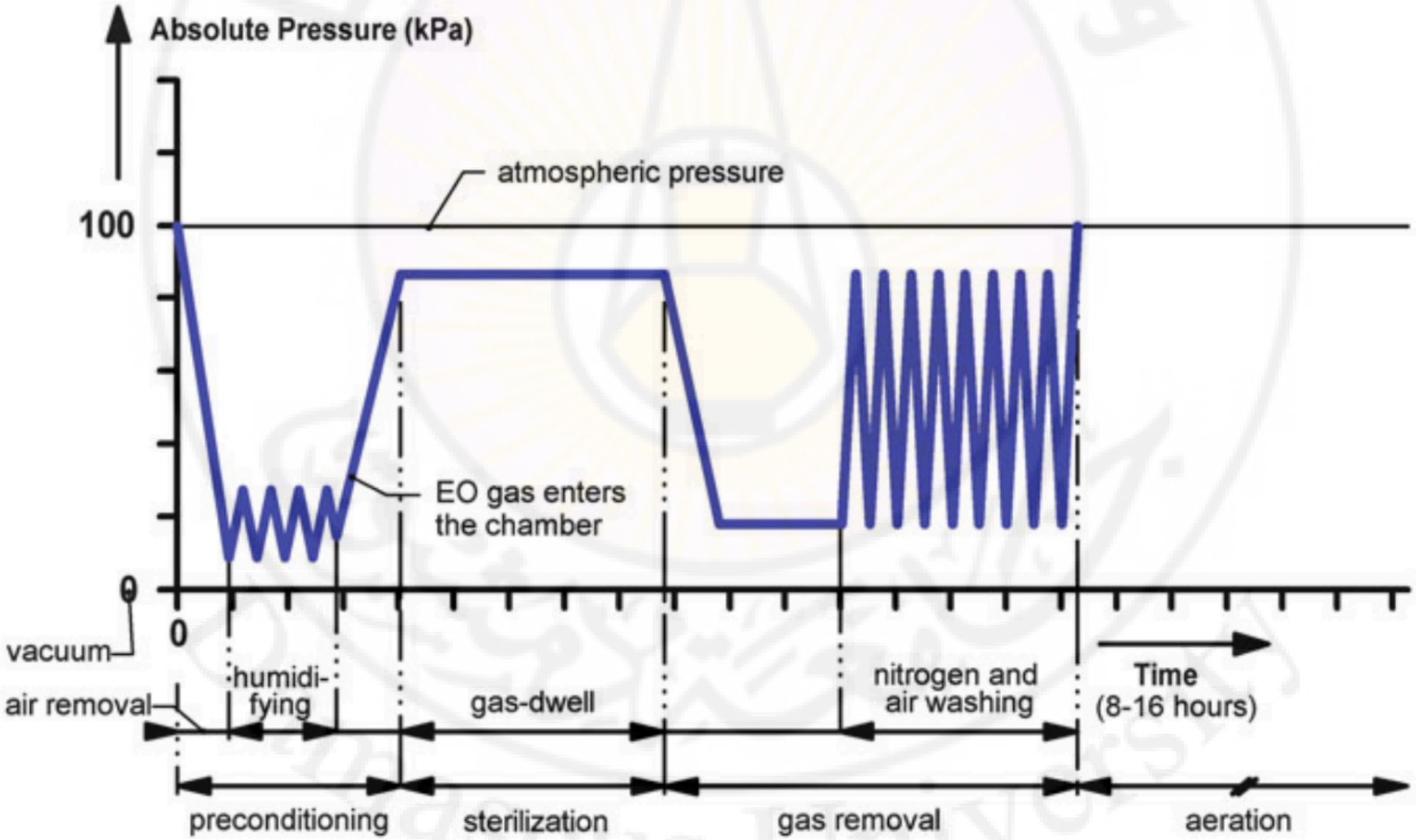
- تعقم الأوعية الزجاجية والمعدنية والبورسلين بتأثير الحرارة الجافة لمدة لا تقل عن **ساعة ونصف** في درجات حرارة تتراوح بين **160° و 180°م**.
- تعقم الأوعية والملحقات المصنوعة من **مواد لدنة** (عديد الاثيلين، عديد كلور الفينيل (PVC)، بعض المواد المطاطية) بعامة بتأثير **الغازات القاتلة للجراثيم**.



5- التعقيم بتأثير الغازات القاتلة للجراثيم

- إن الغاز الأكثر استعمالاً في هذا المجال هو **أكسيد الاثيلين** الذي يستعمل بحالة **أمزجة**، بتراكيز تتراوح بين **10 و 20 %**، مع غاز بلا ماء الفحم أو مع الفحوم الهيدروجينية الهالوجينية (ثلاثي كلور أحادي فلور الميتان = فريون 11، ثنائي كلور ثنائي فلور الميتان = فريون 12) وذلك للتخفيف من أخطار انفجاره وسميته.
- تزداد الفعالية **بازدياد درجة الحرارة**، وتتم عملية التعقيم عادة في درجات حرارة تتراوح بين **35° و 55°م**. كما تزداد الفعالية **بازدياد تركيز** الغاز، ويستعمل أكسيد الاثيلين بتراكيز تتراوح بين **0.5 و 1غ / ل**. أما **ازدياد الرطوبة** النسبية فانه **ينقص** من فعالية أكسيد الاثيلين. إلا أن الجراثيم تكون أقل مقاومة في الوسط الرطب. لذلك تجري عملية التعقيم في رطوبة نسبية تتراوح بين **25 و 50%**.
- تتعلق **مدة** التعقيم بتركيز الغاز ودرجة الحرارة ونوع المادة المراد تعقيمها وتكون بحدود عدة ساعات.

5- التعقيم بتأثير الغازات القاتلة للجراثيم



5- التعقيم بتأثير الغازات القاتلة للجراثيم

تغلف الأدوات المراد تعقيمها بأغلفة **نفوذة** لأكسيد الاثيلين بالشكل الذي يضمن بقاء الأدوات عقيمة حتى لحظة استعمالها، ويسمح بأخذ الأدوات منها بصورة عقيمة.

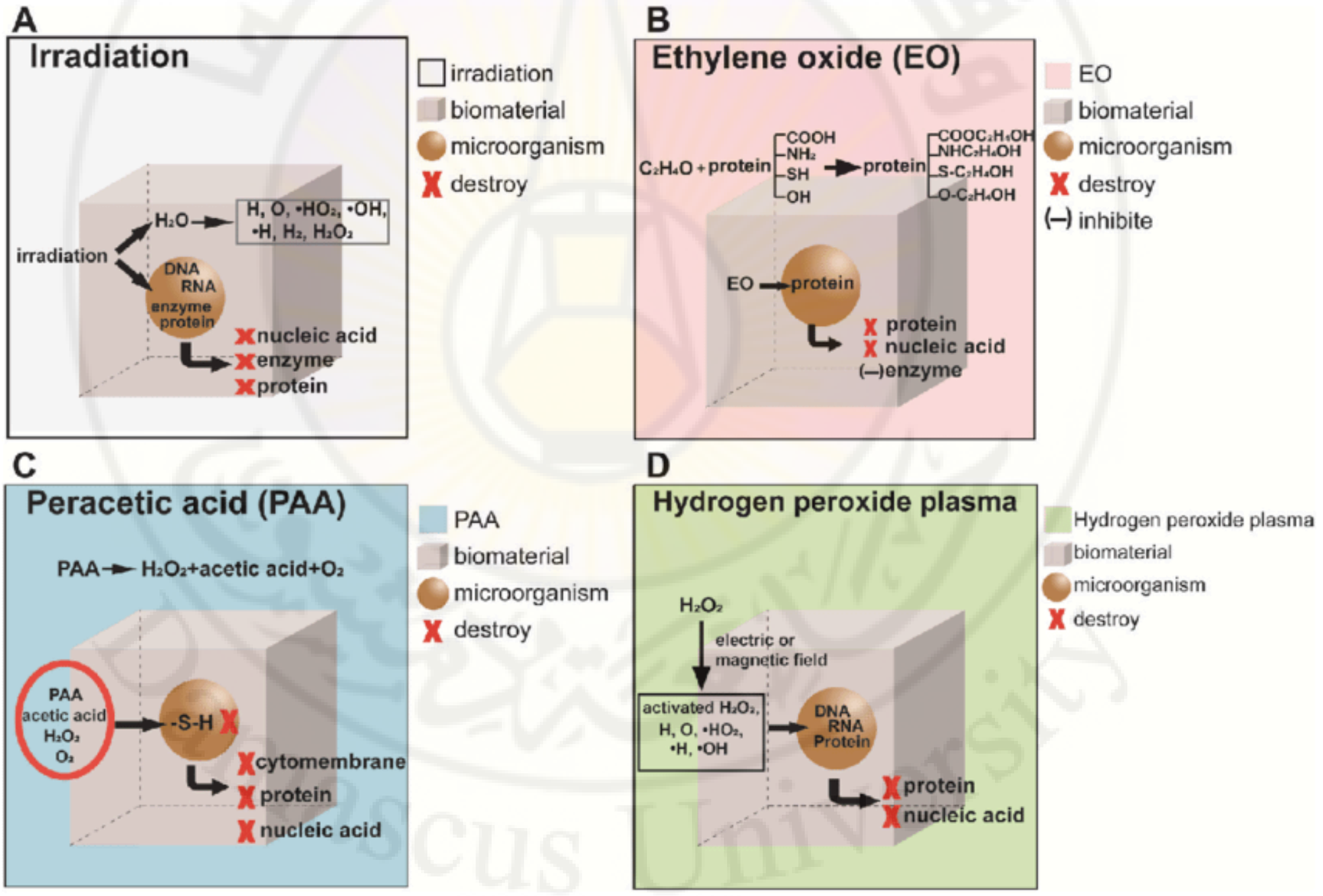
يحتوي الجهاز على:

- الجوف يتم فيه التعقيم
- جهاز **لتسخين** الغاز بعد خروجه من الاسطوانة التي يحفظ فيها
- مستودع تمدد أو انتشار
- جهاز لتحقيق **فراغ** في الجوف قبل إدخال أكسيد الاثيلين ولتفريغ الجوف من هذا الغاز بعد انتهاء التعقيم
- جهاز **لتسخين محتوى** الجوف بدرجة الحرارة المرغوب فيها
- فتحة لإدخال الهواء (أو غاز خامل) العقيم لملء الفراغ بعد إزالة أكسيد الاثيلين، ولإجراء عمليات **غسل متكررة (بالهواء أوبالغاز الخامل)** في نهاية عملية التعقيم بقصد إزالة أكبر مقدار ممكن من أكسيد الاثيلين

5- التعقيم بتأثير الغازات القاتلة للجراثيم

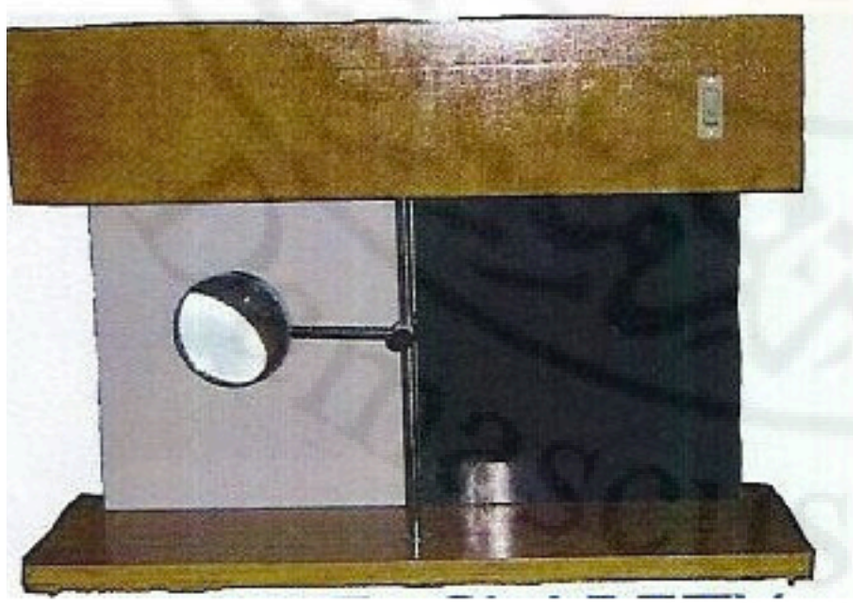
- تتعلق سهولة **إزالة** أكسيد الاثيلين بطبيعة الأدوات المعقمة وشكلها وثخانتها. فإزالته من الأدوات المصنوعة من عديد الاثيلين تكون **أسرع** من إزالته من الأدوات المصنوعة من عديد كلور الفينيل أو السيليكون أو المواد المطاطية
- الأدوات التي تستعمل مباشرة بعد تعقيمها بأكسيد الاثيلين يمكن أن تسبب **التهاب** الجلد.
- تعطي شوارد الكلور مع أكسيد الاثيلين **كلوريدرين الاثيلين** السام (حالة عديد كلور الفينيل PVC).
- تجري على الأدوات الطبية الجراحية (محاقن، مسابر، قثاطير) المعقمة بأكسيد الاثيلين معايرة لأكسيد الاثيلين المتبقي فيها، يجب ألا تتجاوز نسبته **2 بالمليون**.

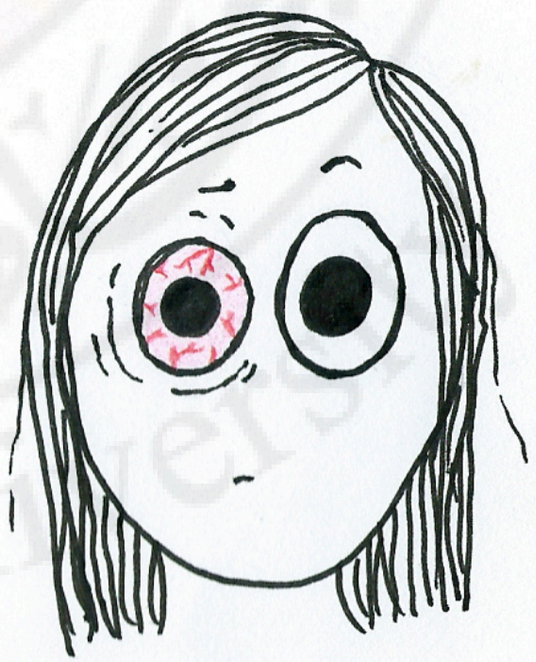
5- التعقيم بتأثير الغازات القاتلة للجراثيم



2- رواق القطورات أو خلوها من الأجزاء الصلبة

- يجب أن تكون القطورات خالية من **الشوائب** أو الأجزاء الصلبة الغريبة، وذلك لكي لا تسبب أي أذى أو تخريش لدى تقطيرها في العين.
- يؤمن رواق القطورات **بترشيح** المحاليل بعد تحضيرها باستخدام مراشح لا تعطي أي اثر من الأجزاء الغريبة كأن تستخدم مراشح زجاجية ذات مسامية مناسبة.
- يتعلق رواق القطورات بعوامل عدة منها: نوعية **المواد** المستعملة في تحضيرها، ونوعية **السواغات** خصوصاً الماء المقطر، ونوعية **الأوعية الزجاجية** المستخدمة في مختلف مراحل التحضير.

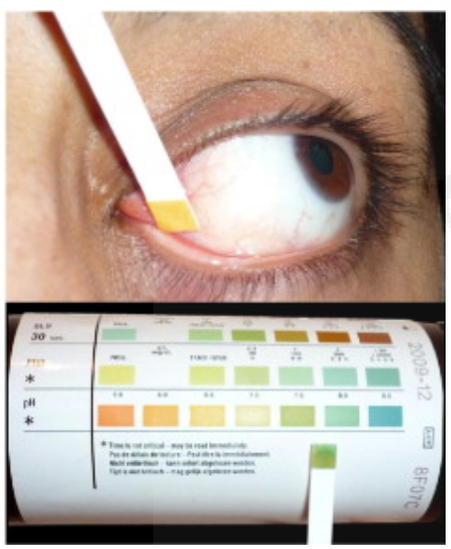




3-درجة باهاء القطورات

إذ ترتبط بـ pH القطورات خصائص رئيسية في المحاليل العينية من أهمها:

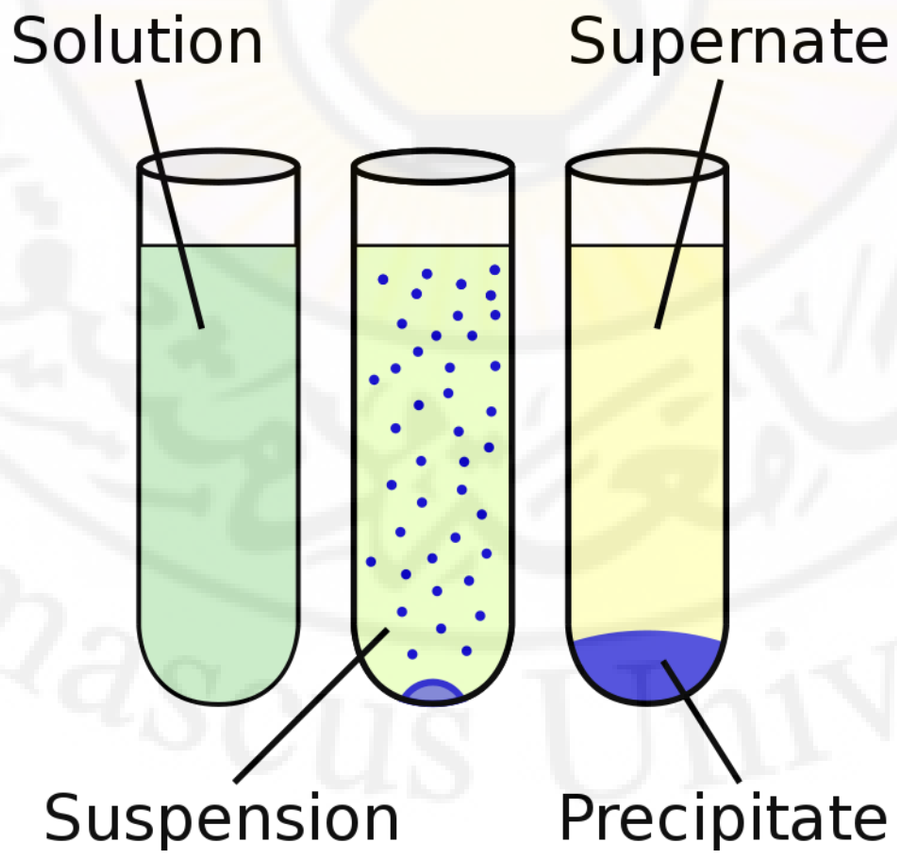
- درجة تحمل العين لهذه المحاليل
- الفعالية الدوائية للمواد الموصوفة فيها
- ثبات هذه المواد الفعالة ودرجة انحلالها
- تزداد القدرة المخدرة لكلوريدرات الكوكائين والبيلوكاربين بازدياد **القلوية**، إذ أن ازدياد قيمة الباهاء يزيد من **الشكل غير المتشرد** من المادة الدوائية (ملح أساس ضعيف)، أي الشكل المنحل في **الدسم** الذي يمتص من قبل الأغشية العينية. مع ذلك، فإن هذه القيمة من الباهاء **لا توافق** ثبات المادة الدوائية وحفظها، إذ إن حفظ هذا النمط من المواد وثباته يتطلبان قيم باهاء **منخفضة** نسبياً، بناءً عليه تحضر المحاليل العينية لهذه المواد بقيم الباهاء التي تؤمن الثبات والحفظ الجيدين، وعند وجود هذه المحاليل بتماس العين تتغير قيمة باهائها **لصالح التأثير الدوائي** المرغوب فيه.



3-درجة باهاء القطورات

يمكن أن تكون قيمة الباهاء الفيزيولوجية سبباً في حدوث تفاعلات وتنافرات عديدة منها:

A. ترسب **القلوانيات** من أملاحها
B. ترسب **الأكاسيد المعدنية**
C. تفاعلات **الحلمهة** وبالتالي نقص الفعالية الدوائي
D. ظهور **تلونات** مختلفة كما هو الحال في الادرينالين والفيزوستيغمين.

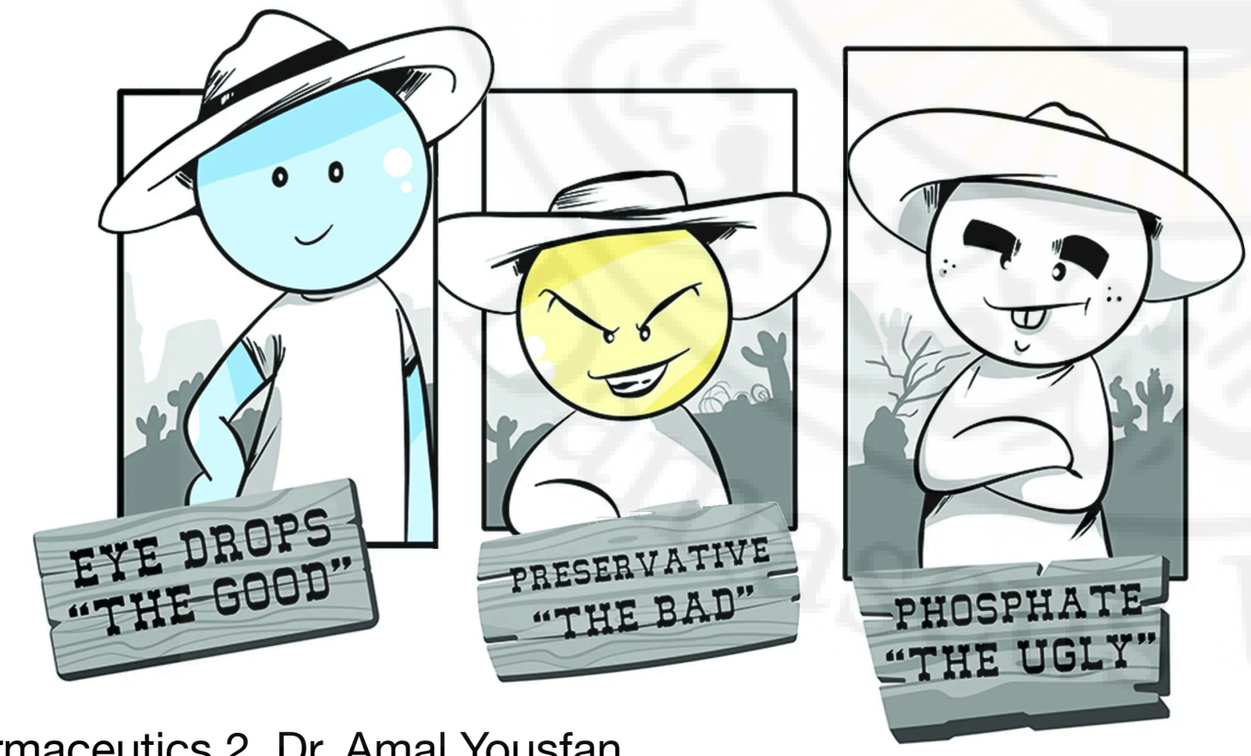


3-درجة باهاء القطورات

لكل محلول عيني عدة قيم فضلى للباهاء تتعلق بالأمور الآتية:

- قيمة فضلى توافق **الحفظ** والثبات الكيميائي للمادة الدوائية.
- قيمة فضلى توافق **الفعالية** الدوائية.
- قيمة فضلى توافق **التحمل** الجيد من قبل العين.

في ضوء تلك القيم الفضلى الثلاث للباهاء يتوجب اختيار قيمة محددة تضمن للمادة الدوائية وبالتالي للقطور الناتج توفر أفضل الشروط. أكثر ما يؤخذ بالاعتبار عادة القيمة التي تؤمن للمادة الدوائية **حفظاً** جيداً وفعالية دوائية عظمى.

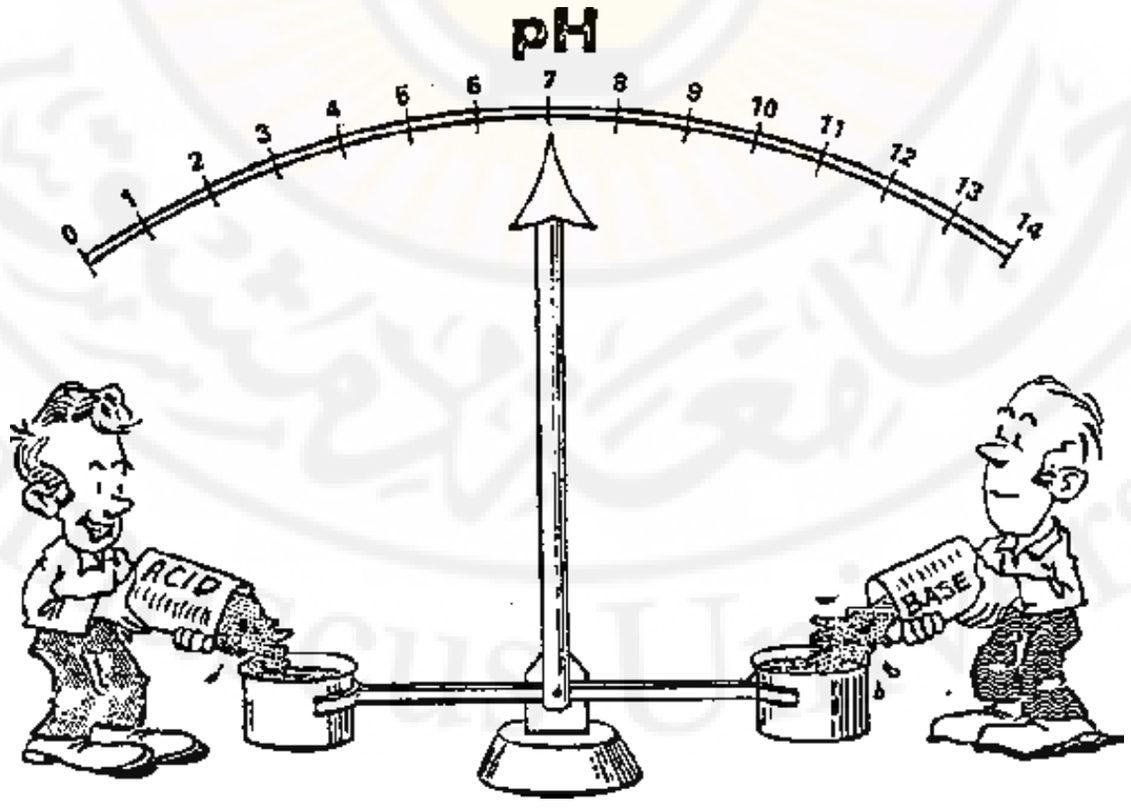


المحاليل الدارئة

- يتم تحقق قيمة الباهاء المطلوبة باستعمال محاليل دارئة مناسبة **تقي** المحلول العيني من **التغيرات** الشديدة لقيمة الباهاء، وتؤمن ثبات المادة الدوائية فيما لو تغيرت شروط حفظها.
- يجب أن تكون مكونات المحاليل الدارئة:

A. **ملائمة** لطبيعة المواد الدوائية الداخلة في تركيب المحلول العيني.

B. قدرتها الدارئة في **الحدود** التي تساعد على ثبات المادة الدوائية دون أن تعيق عمل السائل الدمعي في تعديل قيمة باهاء المحلول العيني لدى تقطيره في العين.



المحاليل الدارئة

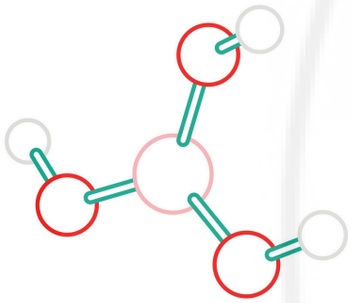
إن المحاليل الدارئة المستعملة في القطورات:

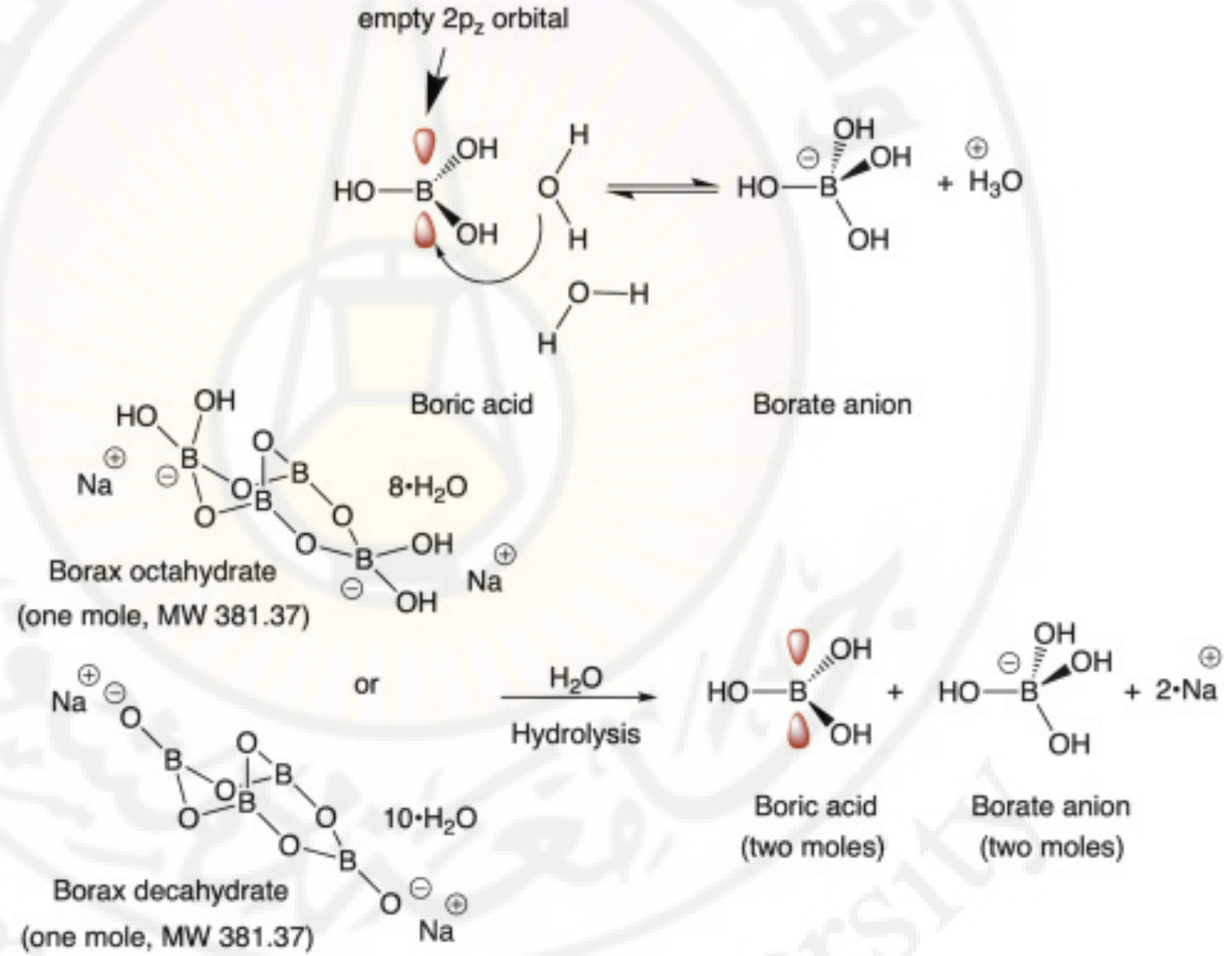
A. **محلول حمض البور** بتركيز 1.9 % (محلول معادل للضغط الحلولي) الذي يتمتع بقيمة باهاء قريبة من 5، والذي يستعمله دستور الأدوية الأمريكي التاسع عشر (USP XIX) لتحضير قطورات بعض المواد الدوائية كالبروكائين والكوكائين والفيناكائين والفيزوستيغمين والأبينفرين.

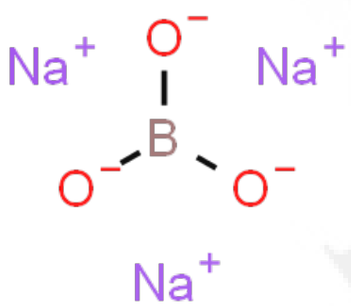
B. المحاليل الدارئة المكونة من **أمزجة حمض البور والبورات (بورات الصوديوم)** للحصول على قيم باهاء مختلفة كالمحاليل الدارئة المسماة بمحاليل باليتش Palitzsch. تنتج هذه المحاليل من مزج حجوم مختلفة من محلولي حمض البور (بتركيز 1.237 غ %) وبورات الصوديوم (بتركيز 1.907 غ %) للحصول على قيم باهاء تتراوح بين 6.77 و 9.11. يتم جعل هذه المحاليل معادلة للضغط الحلولي بإضافة الكمية اللازمة من كلور الصوديوم. وتستعمل المحاليل ذات قيم الباهاء المرتفعة (< 8.2) بخاصة في حالة الأملاح الصودية للسلفاميدات كقطورات السلفاسيتاميد الصودي أو السلفاديازين الصودي.

المحاليل الدارئة

H_3BO_3





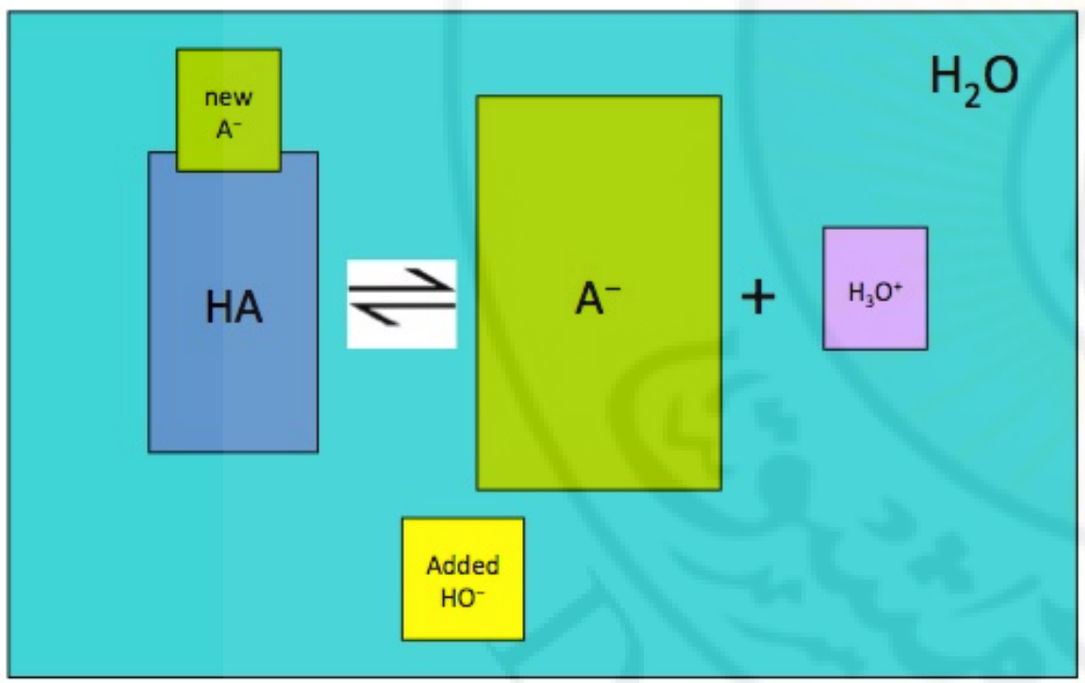


المحاليل الدارئة

C. **محاليل هند وغوايان Hind and Goyan** الدارئة التي تتكون من مزيج حجوم مختلفة من محلولي حمض البور وفحمات الصوديوم اللامائية للحصول على قيم باهاء تتراوح بين 4.65 و 8.47

D. **محاليل سورنسن Sorensen** الفسفاتية الدارئة المكونة من محلولين يحوي أحدهما 8.00 غ / ل من فسفات وحيدة الصوديوم اللامائية، ويحوي الآخر 9.47 غ/ل من فسفات ثنائية الصوديوم اللامائية. بمزج حجوم مختلفة من هذين المحلولين نحصل على محاليل دارئة ذات قيم باهاء تتراوح بين 5.9 و 8. يجعل محلول الدارئة الناتج معادلاً للضغط الحلولي بإضافة الكمية الضرورية من كلور الصوديوم ويستعمل المحلول ذو القيمة 6.8 في قطور البنسيللين مثلاً.

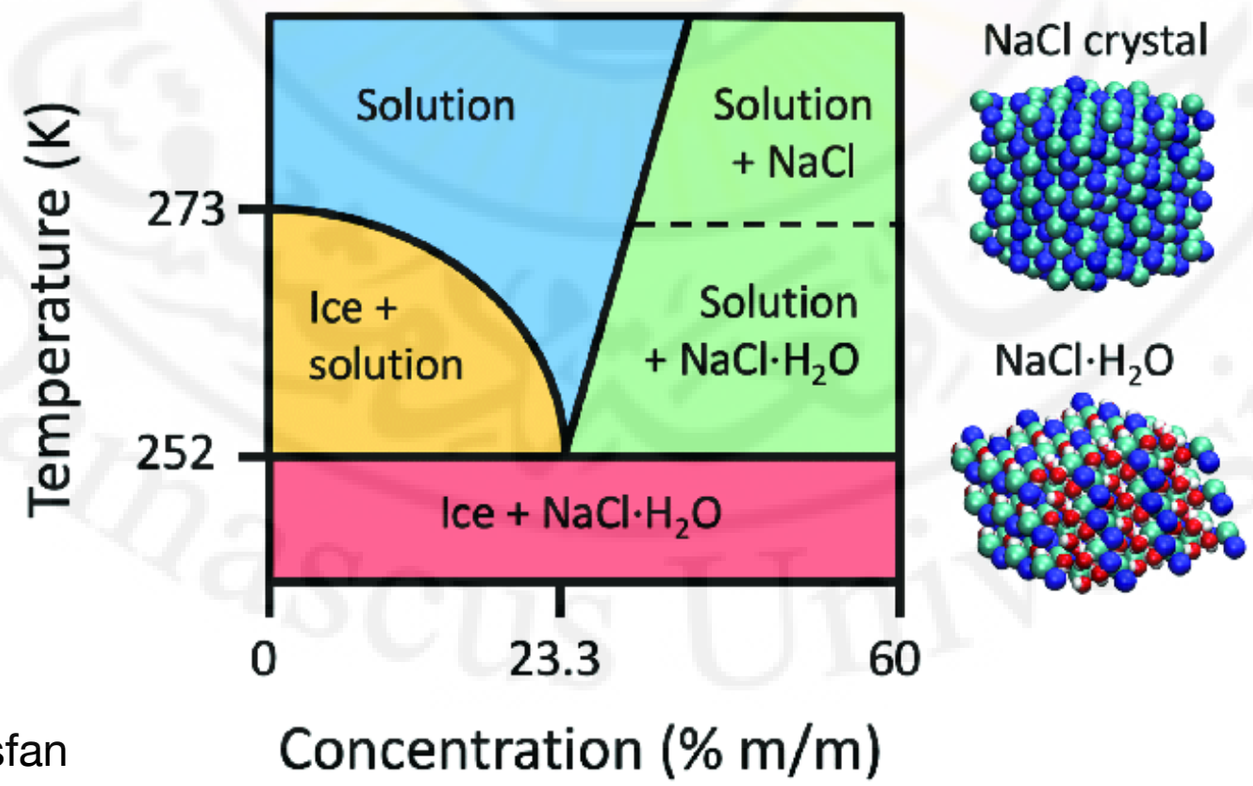
المحاليل الدارئة



Composition	pH
$HCl + KCl$	1.2
$HCl + KCl$	2.0
$HOAc + NaOAc$	3.3
$HOAc + NaOAc$	4.0
$HOAc + NaOAc$	5.3
$Na_2HPO_4 + NaH_2PO_4$	5.8
$Na_2HPO_4 + NaH_2PO_4$	6.9
$Na_2HPO_4 + NaH_2PO_4$	8.0
$Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O + NaOH$	9.3
$NaOH + KCl$	12.2
$NaOH + KCl$	13.0

4-اعتدال الضغط الحلولي

- نقول عن محلولين بأنهما **متعادلا الضغط الحلولي** إذا كان لهما الضغط الحلولي نفسه
- نقول عن محضر صيدلاني بأنه معادل للتوتر فمعنى ذلك أنه معادل لتوتر السائل الذي سيكون بتماس معه كالسائل الدمعي أو المصل الدموي مثلاً، فتعادل التوتر يجب أن يتوفر في بعض الأشكال الصيدلانية كالقطورات والحلالات الحقنية والقطرات الأنفية.
- تبين أن ضغط بخار السائل الدمعي يعادل ضغط بخار محلول من **كلور الصوديوم بتركيز 0.9%** كذلك الحال بالنسبة لدرجة الانجماد، إذ إن **درجة انجماد** كل من السائل الدمعي والمصل الدموي ومحلول من كلور الصوديوم بالتركيز السابق تساوي **(-0.52°)**.



4-اعتدال الضغط الحلولي

- إن الضغط الحلولي وانخفاض درجة الانجماد ثابتتان فيزيائيتان ترتبط إحداهما بالأخرى، إذ يتناسب كلاً منهما مع عدد الجزيئات أو الشوارد في المحلول، وبما أن قياس انخفاض درجة الانجماد أسهل وأدق من قياس الضغط الحلولي فهو الذي يستخدم عادة لمعرفة الضغط الحلولي لمختلف السوائل.
- تشير علاقة **راؤول Raoult** إلى أن انخفاض درجة الانجماد (د) لمحلول ممدد يتناسب طرداً مع عدد الجزيئات المنحلة مهما كانت ضخامة هذه الجزيئات وطبيعتها (بالنسبة للمواد غير المتشردة) أي أن:

د = ثا. ت. ج. و

- حيث: د = انخفاض درجة انجماد المحلول، ت = وزن المادة المنحلة، ج = الوزن الجزيئي للمادة المنحلة، و = الوزن الكلي للمحلول، ثا = ثابتة تتعلق بنوع المذيب وتساوي 1860 بالنسبة للماء.

إذا كان المحلول يحتوي على أكثر من مادة فإن كلا منها تسهم في خفض درجة الانجماد. بحيث تكون الدرجة المقاسة مساوية لمجموع درجات الانخفاض الخاصة بكل مادة أي أن:

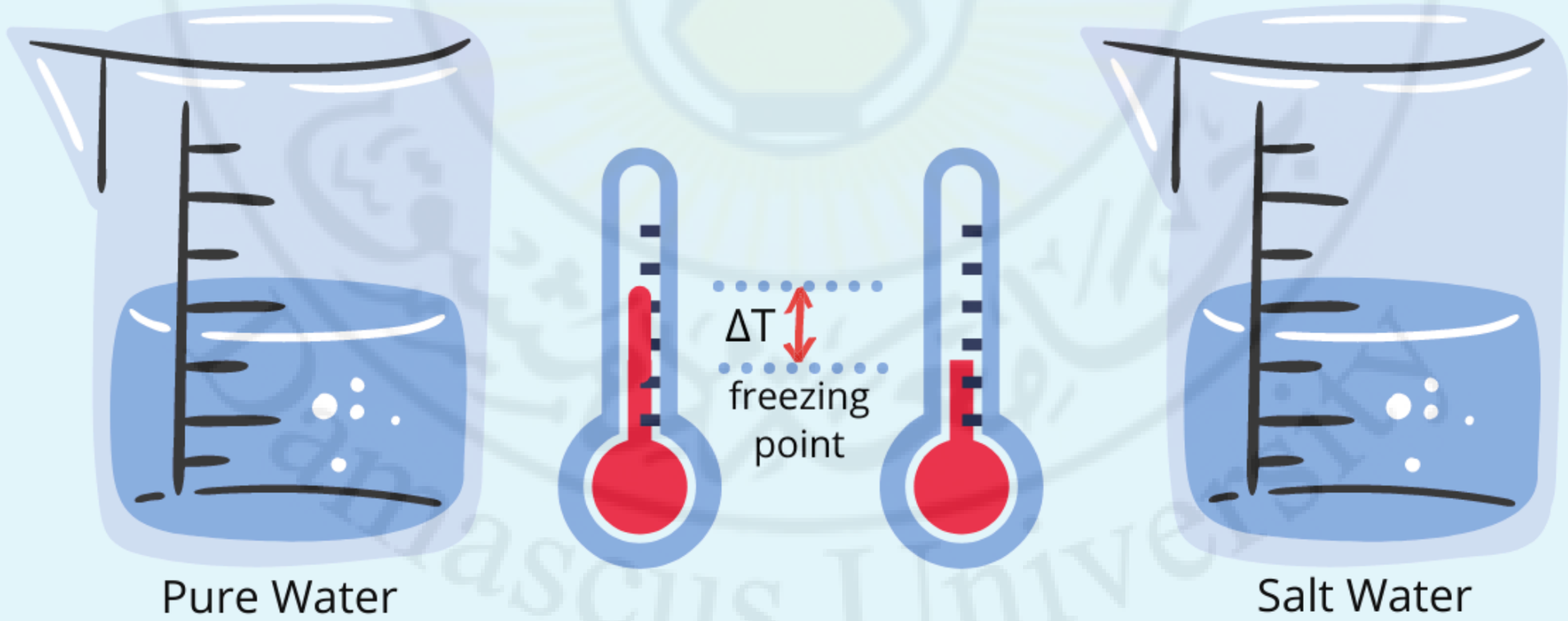
د = د1 + د2 + د3 + ...

Freezing Point Depression

Freezing point depression lowers the freezing point of a liquid when another substance is dissolved in it.

$$\Delta T = iK_f m$$

- i = van't Hoff factor
- K_f = molal freezing point depression constant
- m = molality



sciencenotes.org

4-اعتدال الضغط الحلولي

- يكون المحلول **مرتفع التوتر** إذا كان انخفاض درجة انجماده أعلى من 0.52°م في هذه الحالة لا يمكن جعله معادلاً للتوتر إلا باللجوء إلى التمديد، إلا أننا في الوقت نفسه نكون قد غيرنا من تركيز المواد الفعالة في المحضر، الأمر الذي يدعو لإعادة النظر في تركيز المواد الدوائية الموصوفة.
- يكون المحلول **منخفض التوتر** إذا كان انخفاض درجة انجماده اقل من 0.52°، لجعله معادلاً لتوتر السائل الدمعي يجب أن نضيف إليه مقداراً معلوماً من مادة عديمة التأثير كيميائياً ودوائياً. كما أن اختيار تلك المادة يتعلق بطبيعة المواد الموصوفة.
- يستعمل كلور الصوديوم عادة لجعل المحاليل معادلة للتوتر، إلا أن تلك المادة لا تتفق مع قطورات **نترات الفضة أو أزرق الميثيلين** (لان كلور الصوديوم يرسبها) أو **أكسي سيانور الزئبق** التي تصبح محاليله شديدة القلوية بوجود كلور الصوديوم نتيجة للتفاعل الآتي:

$$HgO.\ Hg(CN)_2 + 2NaCl + H_2O \rightarrow HgCl_2 + Hg(CN)_2 + 2NaOH$$

في مثل هذه الحالات يستعاض عن كلور الصوديوم **بآزوتات الصوديوم** أو **آزوتات البوتاسيوم** أو مواد عضوية **كاللاكتوز** أو**الغلوكوز**.

تحديد انخفاض درجة الانجماد وإضافة مادة لمعادلة الضغط الحلولي

يمكن حساب كمية المادة التي يجب إضافتها لمعادلة الضغط الحلولي بتطبيق علاقة لومبير وشفروتييه التالية:

$$ك\% = (د - د_1) / د_2$$

ك = الوزن اللازم إضافته مقدراً بالغرام، من المادة المستعملة لمعادلة الضغط الحلولي، إلى 100 مل من السائل المراد معادلة ضغطه الحلولي.

د = انخفاض درجة انجماد الوسط الفيزيولوجي (السائل الدمعي أو المصل الدموي).

د1 = انخفاض درجة انجماد السائل المراد معادلة ضغطه الحلولي.

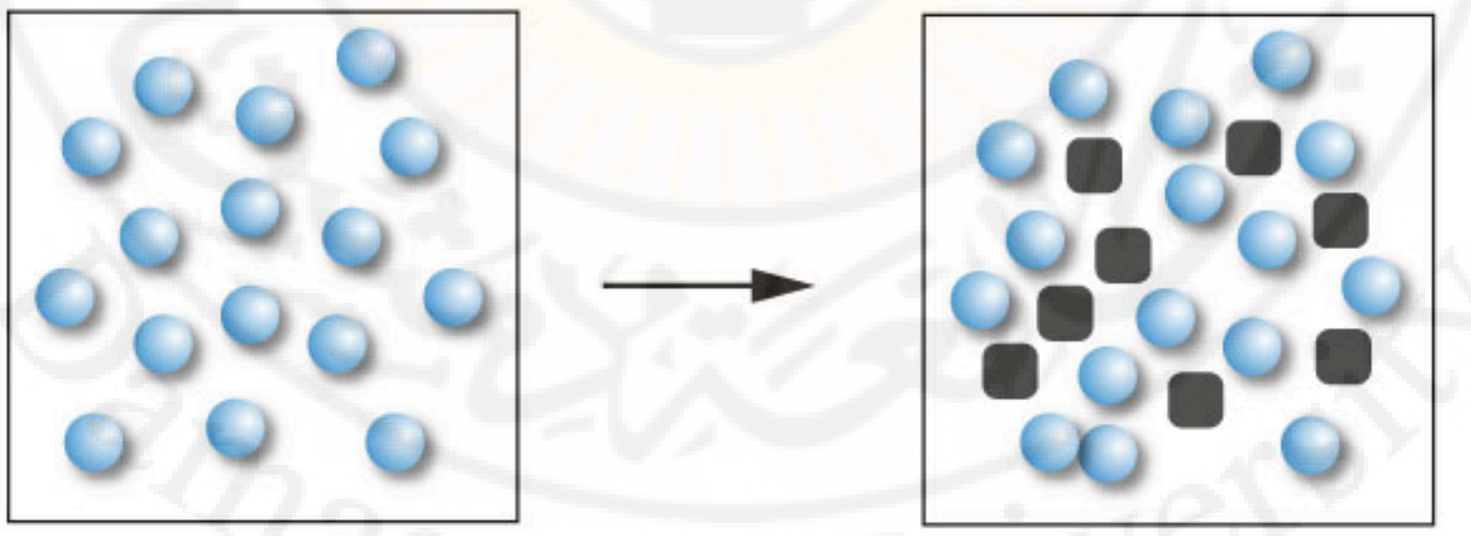
د2 = انخفاض درجة انجماد محلول بتركيز 1 % من المادة المستعملة لمعادلة الضغط المحلولي.

بما أن انخفاض درجة انجماد السائل الدمعي أو المصل الدموي تساوي 0.52°، يمكن أستبدال تلك القيمة بـ (د) في العلاقة السابقة لتصبح العلاقة كما يأتي:

$$ك\% = (0.52 - د_1) / د_2$$

تحديد انخفاض درجة الانجماد وإضافة مادة لمعادلة الضغط الحلولي

- يمكن إيجاد قيمة (د1) في **جداول** خاصة أو بالحساب وفق علاقة راؤول المار ذكرها (على أن تؤخذ درجة التشرد بالاعتبار)، كذلك الحال فيما يتعلق بقيمة (د2).
- يتم حساب انخفاض درجة الانجماد بصورة تقريبية اعتماداً على قيمة انخفاض درجة الانجماد بتركيز **0.5 % أو 1%** المدرجة في الجداول المرجعية، إذ يوجد بالنسبة لأغلب الحالات تناسب **طردي** بين تركيز المحلول وانخفاض درجة انجماده.



تحديد انخفاض درجة الانجماد وإضافة مادة لمعادلة الضغط الحلولي

- حضر 100 مل من محلول بتركيز 1% من كلوريدرات الفنيل ايفرين معادلاً لتوتر السائل الدمعي بإضافة الكمية اللازمة من كلور الصوديوم مع العلم أن قيمة انخفاض درجة انجماد محلول بتركيز 1% من كلوريدرات الفنيل ايفرين تساوي 0.18°، كما أن قيمة انخفاض درجة انجماد محلول بتركيز 1% من كلور الصوديوم تساوي 0.58°. بما أن قيمة انخفاض درجة انجماد السائل الدمعي تساوي 0.52°. تكون كمية كلور الصوديوم اللازمة لجعل المحلول السابق معادلاً لتوتر السائل الدمعي مساوية لـ: 0.58 غ

- إذا كان المحلول المراد معادلة ضغطه الحلولي حاوياً على مواد دوائية عدة، نحدد قيمة انخفاض درجة الانجماد العائدة لكل مادة من المواد الموصوفة. فإذا كان **مجموع** القيم أقل من 0.52°، أي إذا كان المحلول منخفض التوتر، نحسب الكمية التي يجب إضافتها من المادة المستعملة لمعادلة الضغط الحلولي بتطبيق العلاقة السابقة.

تحديد انخفاض درجة الانجماد وإضافة مادة لمعادلة الضغط الحلولي

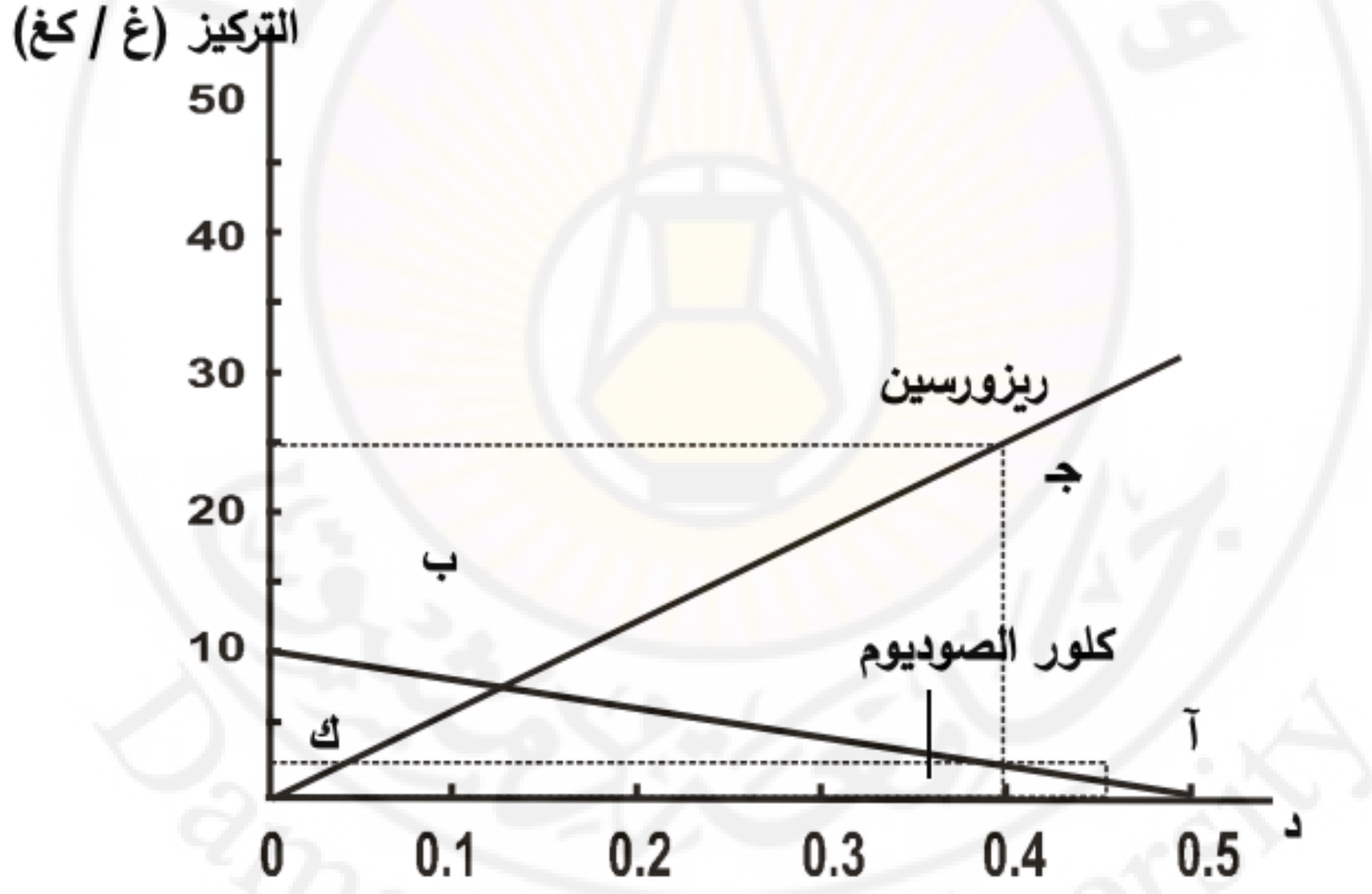
ليكن لدينا المحلول العيني التالي: كبريتات التوتياء 0.25 غ، طرطرات الايبينفرين الحامضة 0.1 غ، ميتابيسلفيت الصوديوم 0.05 غ، ماء مقطر ومعقم م. ك حتى 100 مل، أوجد كمية كلور الصوديوم اللازمة لجعل المحلول معادلاً لتوتر السائل الدمعي

في الجداول نجد أن قيمة انخفاض درجة انجماد:

* محلول من كبريتات التوتياء بتركيز 0.5 % تساوي 0.045°.
* محلول من طرطرات الايبينفرين الحامضة بتركيز 0.5 % تساوي 0.05°.
* محلول من ميتابيسلفيت الصوديوم بتركيز 0.5 % تساوي 0.20°.

0.58 غ

طريقة الخطوط البيانية



طريقة الجداول

تشبه هذه الطريقة طريقة الخطوط البيانية السابقة، إلا أنها تعتمد على الجداول الحاوية على القيم التجريبية لانخفاض درجة الانجماد بالنسبة لكثير من المواد المستعملة في تحضير القطورات أو الحلالات الزرقية بتراكيز مختلفة. من معرفة انخفاض درجة انجماد المحلول المراد معادلة ضغطه الحلولي (د1) من جهة (بالاستعانة بجداول خاصة)، وانخفاض درجة انجماد السائل الدمعي (د) أي 0.52° من جهة أخرى، يمكننا تحديد الفرق بينهما والحصول على قيمة انخفاض درجة الانجماد (د2) والتي يمكن الحصول عليها بإضافة الكمية اللازمة من المادة المستعملة لمعادلة التوتر. أي:

د2 = د – د1 ومنه: د2 = 0.52 - د1

حيث: د1 = انخفاض درجة انجماد المحلول المطلوب معادلة ضغطه الحلولي.

د2 = انخفاض درجة الانجماد التي يحصل عليها بإضافة الكمية المحددة من المادة المستعملة لمعادلة التوتر.

من الممكن معرفة هذه الكمية من جداول خاصة بعد معرفة قيمة (د2). يَتَّبِعُ هذه الطريقة دستور الأدوية النمساوي لتحضير محاليل معادلة للضغط الحلولي.

What is next?

The short half life of drugs in the anterior chamber requires the frequent administration of eye drops. This presents problems with patient adherence to treatment regimens. Studies have demonstrated that almost **50% of glaucoma patients** were found to be non-adherent to **their medication or over 75% of the time**. Eye drops are challenging to administer and require coordination, manual dexterity and vision, necessitating clear instructions and patient counselling.

This illustrates the importance of designing ophthalmic preparations that provide a sustained drug release and which require less frequent dosing.



Topical, liquid ophthalmic preparations

- Ophthalmic solutions are the **most common** topical ophthalmic preparation.
- They are typically the **easiest to manufacture**
- Relatively easy or a patient or healthcare provider to **administer**
- Ophthalmic solutions are also desirable where a **rapid onset of action** is required as they do not need to undergo dissolution
- Rapid onset of action be the case or local **anaesthetics** (e.g. lignocaine, proxymetacaine hydrochloride); ocular diagnostics (fluorescein sodium) and ocular preoperative drugs.



Topical, liquid ophthalmic preparations

- Solutions are **homogeneous** and therefore display a **better dose**
- Solutions are **rapidly drained** out of the eye
- The rate of drainage is proportional to **the size of the drop administered**
- The volume of eye drops administered from commercial eye dropper bottles has been reported to be in the range of **25 to 56 µL**
- The volume of eye drops is dependent on the **physical shape** of the dropper opening, physicochemical properties of the liquid and the manner in which the dropper is used.

Damascus University

Suspensions

- This approach has been used to administer drugs which are **sparingly soluble in water**, e.g. steroids, or to **prolong drug** release.
- Particles tend to be retained in the ocular **cul-de-sac** (the space between the eyeball and eyelid) and **slowly go into solution** thus increasing the contact time.
- **Particle size and shape** need to be carefully selected as some particles can cause irritation o the sensory nerves in the epithelium.

Suspensions

- In a sample corresponding to **10 µg of the solid phase**, 'not more than 20 particles should have a maximum dimension greater than **25 µm,** and not more than **two** of these particles have a maximum dimension greater than **50 µm**. **None** of the particles has a maximum dimension greater than **90 µm**
- **Homogeneity and dose uniformity** need to be confirmed in **multi-dose** containers from first to last use.

Suspensions

- Problems that can arise with suspensions are **conversions in crystal** structure of the drug, i.e. **polymorphic** changes during storage, which can lead to changes in **drug solubility** and dissolution behaviour.
- If the drug is poly dispersed, **Ostwald ripening** may arise on changes in storage temperature or prolonged storage. **Cake formation** can also be a problem, which may not be resolved by forming a flocculated suspension since large floccules can irritate the eye.
- Using a polymer solution as a **viscosity enhancing agent** can prevent caking and allow particle **resuspension by shaking**.
- The formulation contains **Carbomer 934 P** and **ion exchange resins**

Damascus University

Submicron emulsions

- Cyclosporin is **hydrophobic** (log P=3.0) and has a very poor aqueous solubility of 6.6 µg/ml and cannot therefore be formulated in conventional aqueous ophthalmic vehicles.
- It has been successfully solubilised in an **oil-in-water (o/w)** submicron emulsion.
- The oil phase in Restasis is **castor oil** and the emulsion is stabilized with the non-ionic surfactant **polysorbate 80** and **glycerin**, which behaves here as a co-surfactant.
- Ocular sub micron emulsions with a droplet size **~ 0.1 µm** have also shown potential or **prolonging drug release** and achieving significantly higher drug concentrations in the cornea and aqueous humour compared to suspensions.



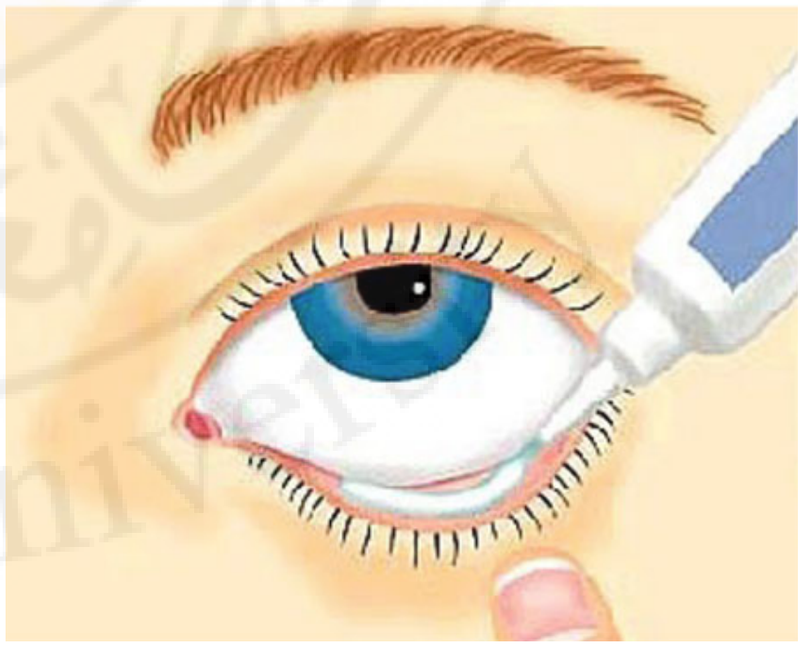
Topical, semisolid ophthalmic preparations

- Ophthalmic ointments have been used as an option to reduce drug drainage by tear flow and therefore **increasing corneal residence time**.
- Ointments can also be entrapped in the fornices whereby they serve as a **reservoir** or the drug.
- **Sustained** drug release effects of **2–4 hours** are usually observed.
- Ointments also have the **advantage** of allowing the incorporation of drugs with **poor aqueous solubility**.

Damascus University

Topical, semisolid ophthalmic preparations

- Hydrophobic ointments sometimes **improve the stability** of **hydrolysable** compounds, particularly peptides.
- **Soft paraffin and liquid paraffin** are commonly used as bases or ophthalmic ointments. Anhydrous, **water-soluble bases such as carbomer with poly(ethylene glycol)** are also used.
- **Antibiotics, antifungals and steroids** are the classes of drugs most available as ointments.
- Drug bioavailability usually peaks **later** with ointment vehicles than with solutions or suspensions.



Topical, semisolid ophthalmic preparations

- Ointments are however more difficult to administer compared to solutions and may **give rise to a more variable dose**.
- Also blurring of vision arises which tends to reduce patient compliance making ointments more useful for **night-time administratio**n.
- Drug molecules may be entrapped within the ointment base due to **favourable partitioning** towards the base, therefore inhibiting drug release. The base is also **sensitive to changes in temperature**.

Gels

- Gels, which are semisolid systems comprising **water-soluble bases**, are also available and are **more favourable** than ointments or water soluble drugs
- These utilise polymers such as **polyvinyl alcohol (PVA), poloxamer, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), Carbopol or Carbomer**, dispersed in a liquid.

Gels

- Gels that are activated by **ions, pH and temperature** have also been developed.
- These undergo a **phase transition from liquid to solid** in the ocular cul-de-sac to form a **viscoelastic gel**.
- These in situ forming gels have an advantage over the preformed gels in that the dose is **more reproducible and administration is easier**; thus **improving patient compliance.**
- Examples of polymers **activated by temperature** include **poloxamers e.g. poloxamer 407**.
- Smart HydrogelTM has been developed which is a co-polymer of **polyacrylic acid** and a **poloxamer which requires only 1–3%** polymer concentration to undergo gelation at body temperature.
- Smart HydrogelTM also has bioadhesive properties due to the presence o **polyacrylic acid.**

Gels

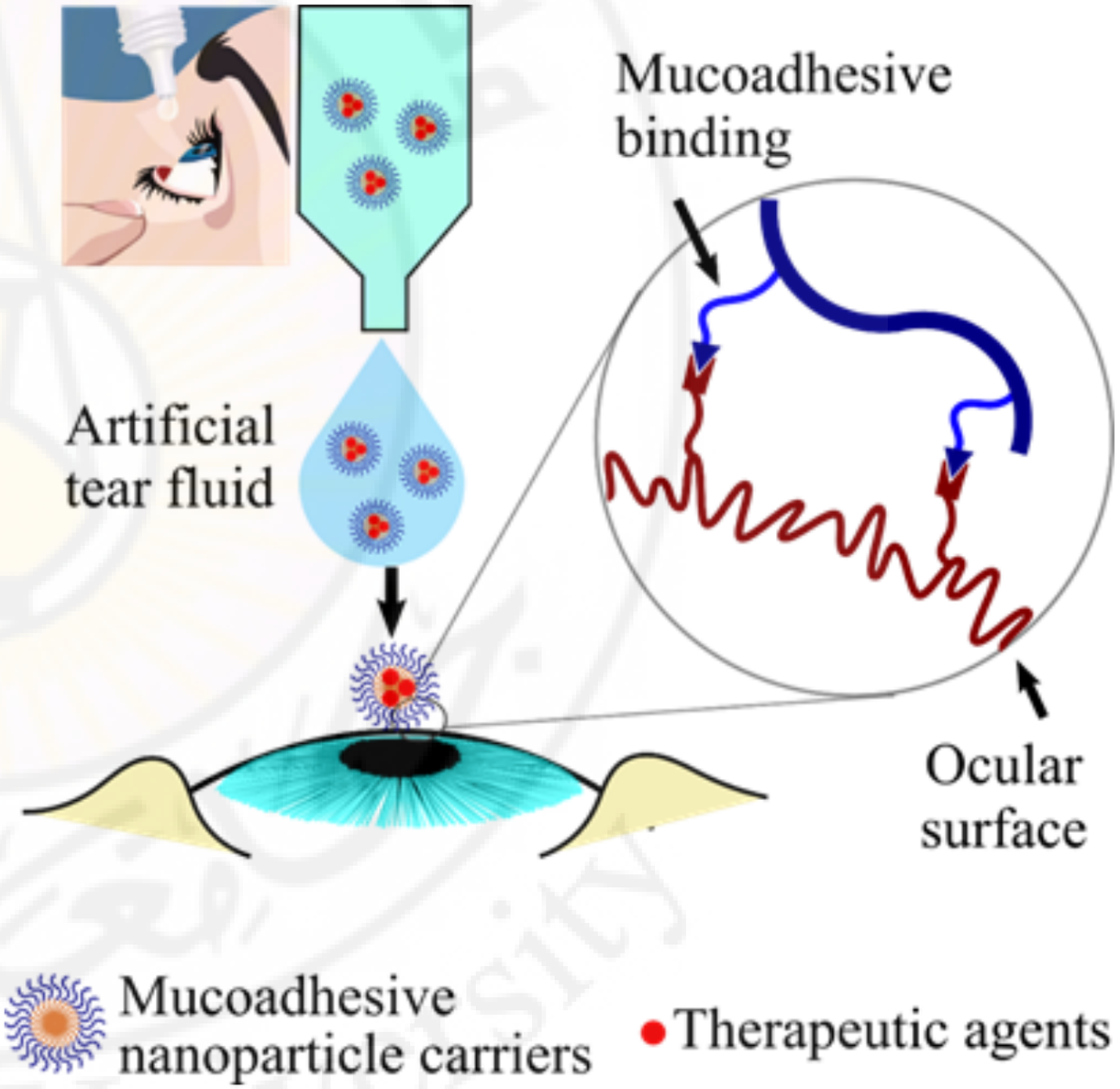
- The **gellan gum is in aqueous** solution and forms a gel in the presence of **cations** which are present in the precorneal tear film
- **Alginates** also undergo **sol to gel phase transition** when exposed to the **ionic strength of ocular fuild**
- **Cellulose acetate phthalate latex** which coagulates when its native pH of **4.5 is raised by the tear fluid to pH 7.4**.
- Carbopols have **pKas of 4 to 5** and ophthalmic solutions of these polymers are therefore prepared at this pH. When these **poorly buffered** systems are exposed to the near-neutral pH of ocular fluids, the polymer solubility is reduced and the system undergoes gelation.

Damascus University

Mucoadhesive systems

- Other ways to **increase the contact time** of topical ophthalmic solutions with the ocular surface have been through the use of **mucoadhesive polymers.**

- These **attach** to the mucin coat that covers the conjunctiva and cornea.
- Mucin has a **protein or polypeptide core with carbohydrate chains** branching.

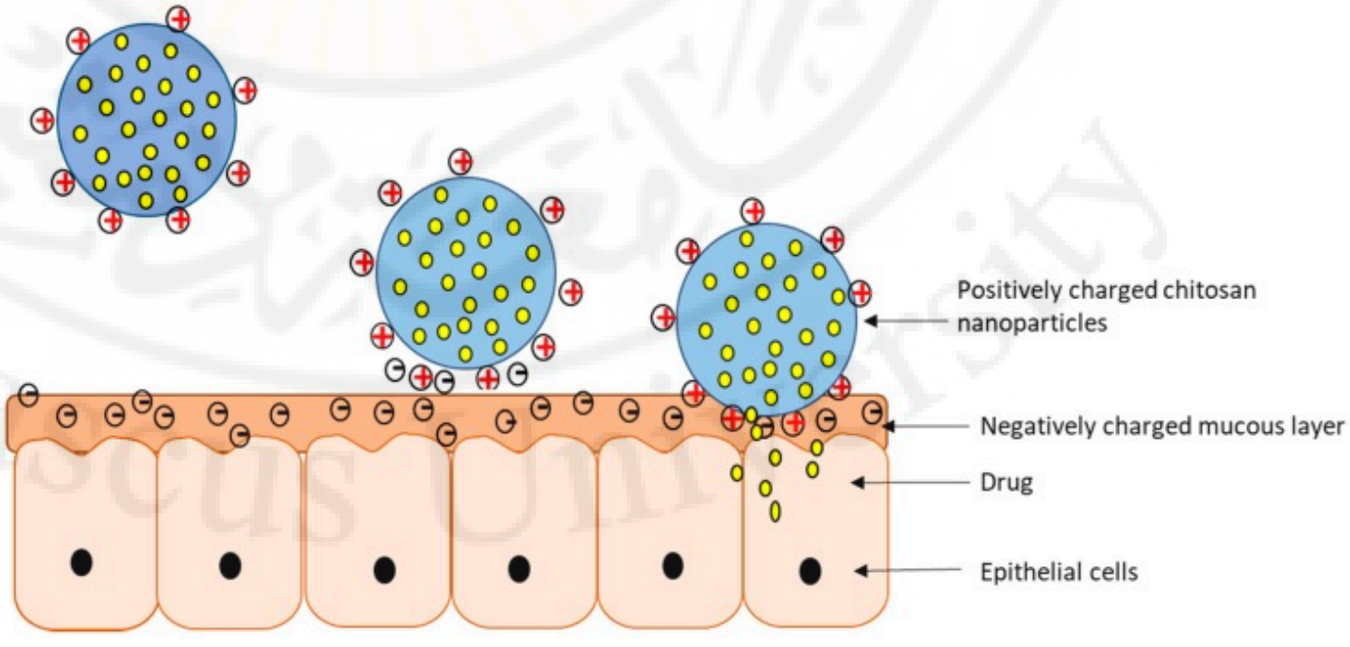


Mucoadhesive systems

- The mucin coat serves to protect, hydrate and lubricate the surface of the eye. Mucoadhesive polymers are commonly **macromolecular hydrocolloids** with **numerous hydrophilic functional** groups possessing the correct charge density.
- They should also exhibit **good wetting** of the ocular surface to **facilitate maximum interaction** with the mucin coat.
- **Electro- static, covalent and hydrogen interactions** are the most common between mucoadhesive polymers and mucin.

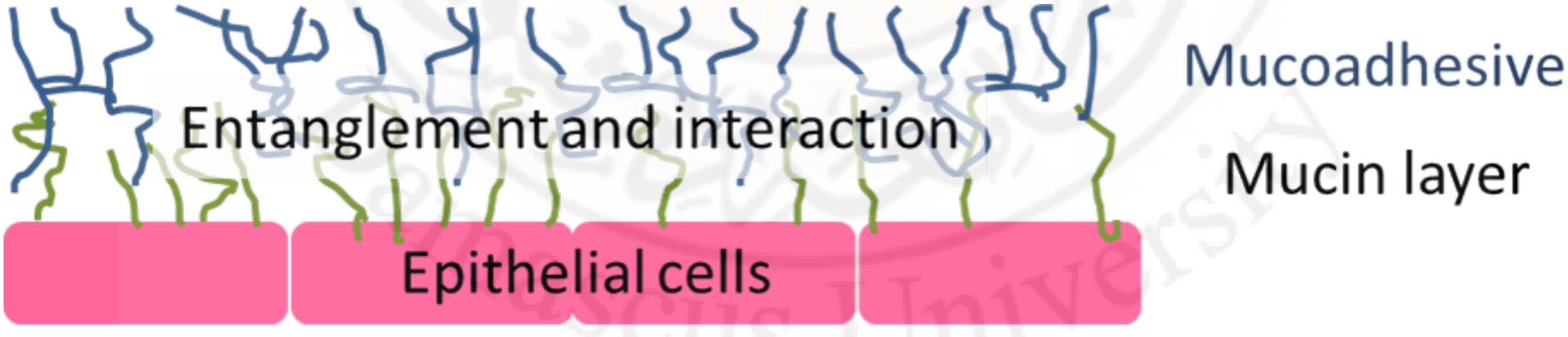
Mucoadhesive systems

- Mucoadhesive polymers can be **natural, synthetic or semi-synthetic** in nature.
- The synthetic polymers include **polyacrylic acid, polycarbophil** as well as **cellulose derivatives**.
- The (semi)natural mucoadhesive polymers include **chitosan** and various gums such as **guar, xanthan, carrageenan, pectin and alginate.**
- Chitosan is a **cationic polymer** which has shown great promise or ophthalmic use. Besides being mucoadhesive it has good **wetting properties and is biodegradable, biocompatible and has good ocular tolerance.**



Mucoadhesive systems

- **Choitosan positively charged** at neutral pH and therefore electrostatic forces arise between it and the negatively charged **sialic acid** residues of the **mucus glycoproteins** which contribute to its mechanism o mucoadhesion.
- **Hyaluronic acid** is another polymer which has also shown potential. It is a high **molecular weight biological polymer consisting of linear polysaccharides** and is present in the **extracellular matrix**.



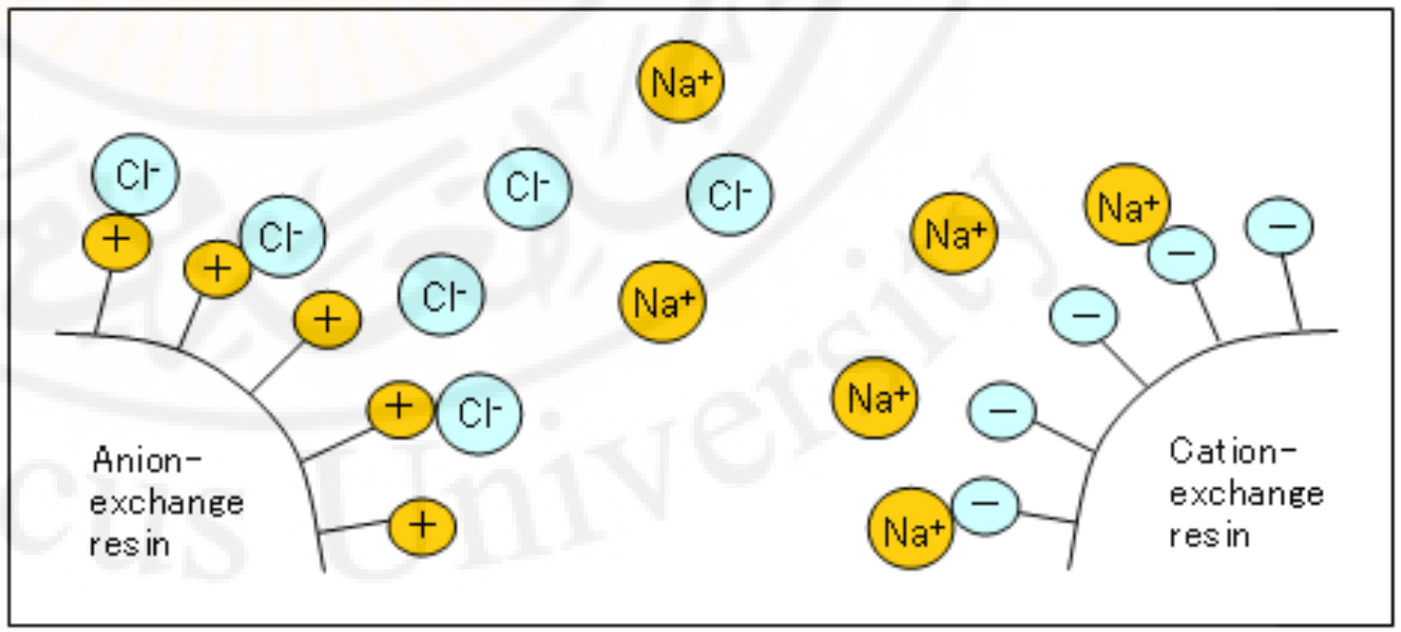
Mucoadhesive systems

- **Polycarbophil** is **insoluble in water and its swelling is pH dependent**.
- Swelling is **greatest** at **pH 6 to 7** which is the pH o lacrimal fluids.
- On exposure to tears, polycarbophil **swells** and entangles with mucin on the ocular surface.
- **Hydrogen bonding** also exists between the nonionised carboxylic acid of polycarbophil and the mucin.

Ion-exchange resins

- The drug **(acidic or basic in nature)** is ionically bound to an ion-exchange resin to form an insoluble complex.
- Drug can only be released from the complex through **exchange of the bound drug** ions with physiological ions in body fluids.
- The **actual resin is an insoluble**, ionic material composed of **two parts**, a structural portion comprising a polymer matrix, usually styrene cross-linked with divinylbenzene, and a functional portion, which is the ion-active group.





Ion-exchange resins

- The **ion active group** can either be **negatively or positively** charged thus functioning as either a cation or anion exchanger.
- These drug- resinates are usually **spherical in shape**, **porous** and **hydrate** on exposure to aqueous fluids. They are **insoluble**, **non-absorbable** and are considered safe for use in humans. Resin particle size is one of the factors that **controls the rate** of drug release.
- In Betoptic-S, the resins have been finely milled to a diameter of **5 µm to achieve a fine suspension**.

- The **polymer**, **Carbomer 934P** (a water-soluble **acrylic** polymer), is also included to improve the physical stability and ease of **re-suspension of the product, as well as to enhance the ocular residence time**.

Barriers to topical ocular drug absorption

- The corneal barrier Drugs can **permeate** the cornea by **passive diffusion or active transport**.
- **Facilitated diffusion and active transport** occur via transporter proteins expressed on the corneal epithelium.
- Passive diffusion **does not require transporters**, however it is determined by the **physicochemical properties of the drug.**
- The layers which form substantial barriers to drug permeation are: epithelium, stroma and endothelium. **The epithelium and endothelium are rich in lipids while the stroma has high water content.**

Barriers to topical ocular drug absorption

- Drugs can penetrate epithelial layer by **partitioning through the cells (transcellular) or by passing between the cells (paracellular)**. The epithelium, however, has tightly adherent cells with **tight junctions** which excludes **macmolecules**

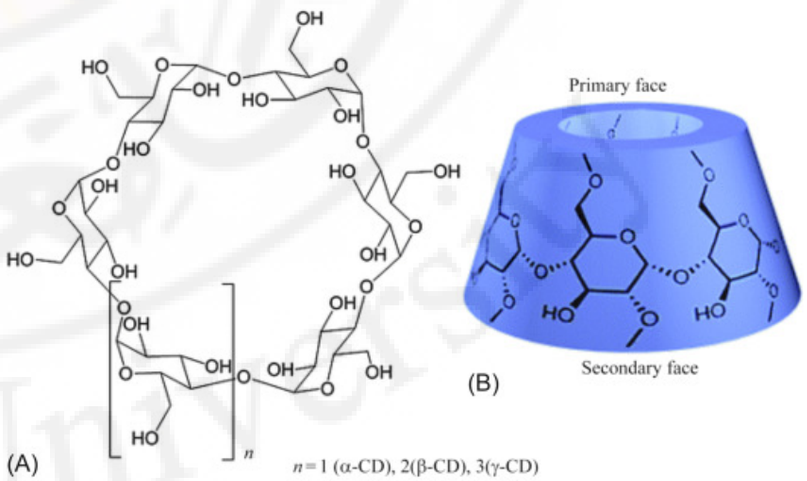
- **Only small drugs o MW < 350 Da and ions** can permeate through the para cellular route. Most of the **lipophilic compounds can pass through the corneal epithelium via the transcellular route.**

Barriers to topical ocular drug absorption

- Ophthalmic drugs with **modest lipophilicity log P 2-3 and low molecular weight** are absorbed more efficiently via the corneal route compared to **hydrophilic, ionized drugs**.
- **Good aqueous solubility** is important as drugs must be in solution to permeate through the cornea.

Improving drug solubility and absorption in topical ophthalmic preparations

1. **Drug ionization and salt form**
2. **Cyclodextrins (CDs)** have shown great potential in **improving** the **solubility** of **poorly water-soluble** drugs. CDs are cyclical **oligosaccharides** with a **lipophilic centre** and **hydrophilic outer** surface. They can **complex lipophilic drugs in their interior**, thus forming water-soluble complexes. The drug is associated with CD by **hydrogen bonding, hydro- phobic interactions or van der Waals forces**. The hydrophilic CDs acts as carriers, delivering **water- insoluble molecules** to the corneal membrane where they can **partition from** the CD complex.



Improving drug solubility and absorption in topical ophthalmic preparations

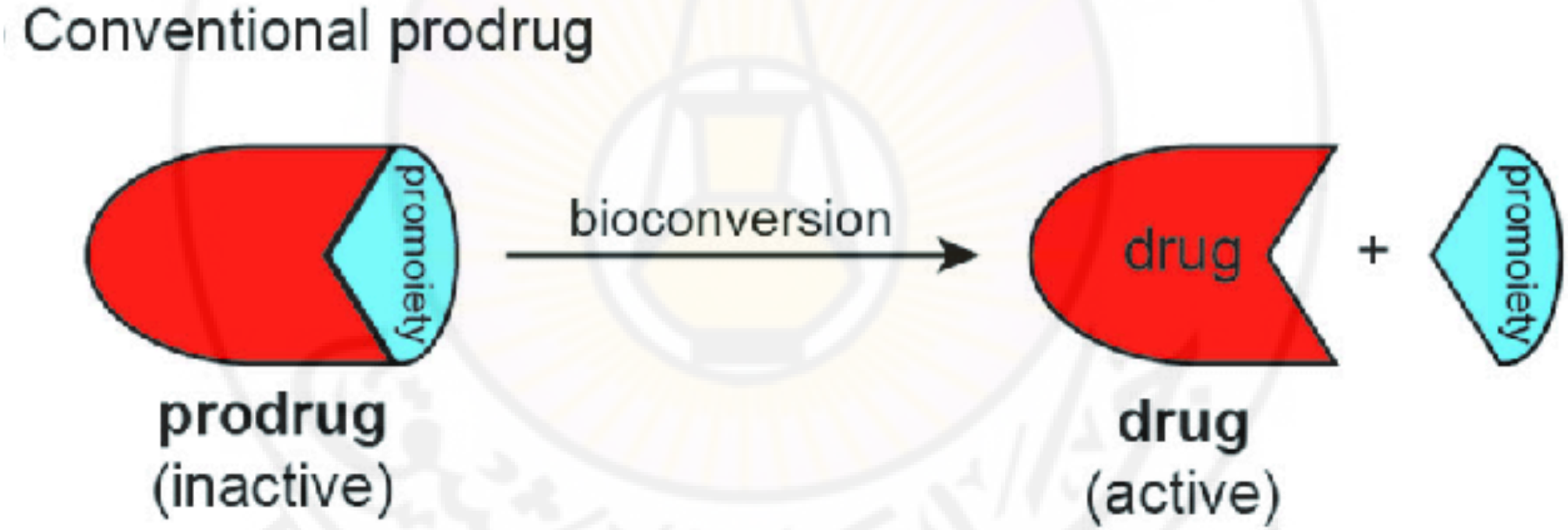
- A state of **equilibrium exists between free and complexed** drug which is dependent on the **strength** of the non- covalent interactions between the drug and CD.
- The relatively lipophilic membrane **has low affinity** to the large hydrophilic CD molecules and the biological membrane is not **disrupted** as is observed with penetration enhancers
- This provides an **opportunity or delivering irritant drugs** as they are not freely available and are entrapped in the complex

Improving drug solubility and absorption in topical ophthalmic preparations

- A prodrug is a drug with added un **actionalities** that converts into the active parent drug through enzymatic or chemical reactions.
- Approaches o enhancing corneal **penetration** through the use of prodrugs include; **optimisation of lipophilicity, enhancement of aqueous solubility, improved a affinity or uptake transporters and evasion o e flux pumps.**

- One strategy to mitigate this has been **esterication** of the carboxylic acid group. Since the **cornea** has **high esterase activity**, these derivatives can easily revert to their parent form. One of the problems, however, with ester prodrugs is their increased susceptibility to **hydrolysis**. **Bulky isopropyl esters** have been used to achieve stability in aqueous solutions.

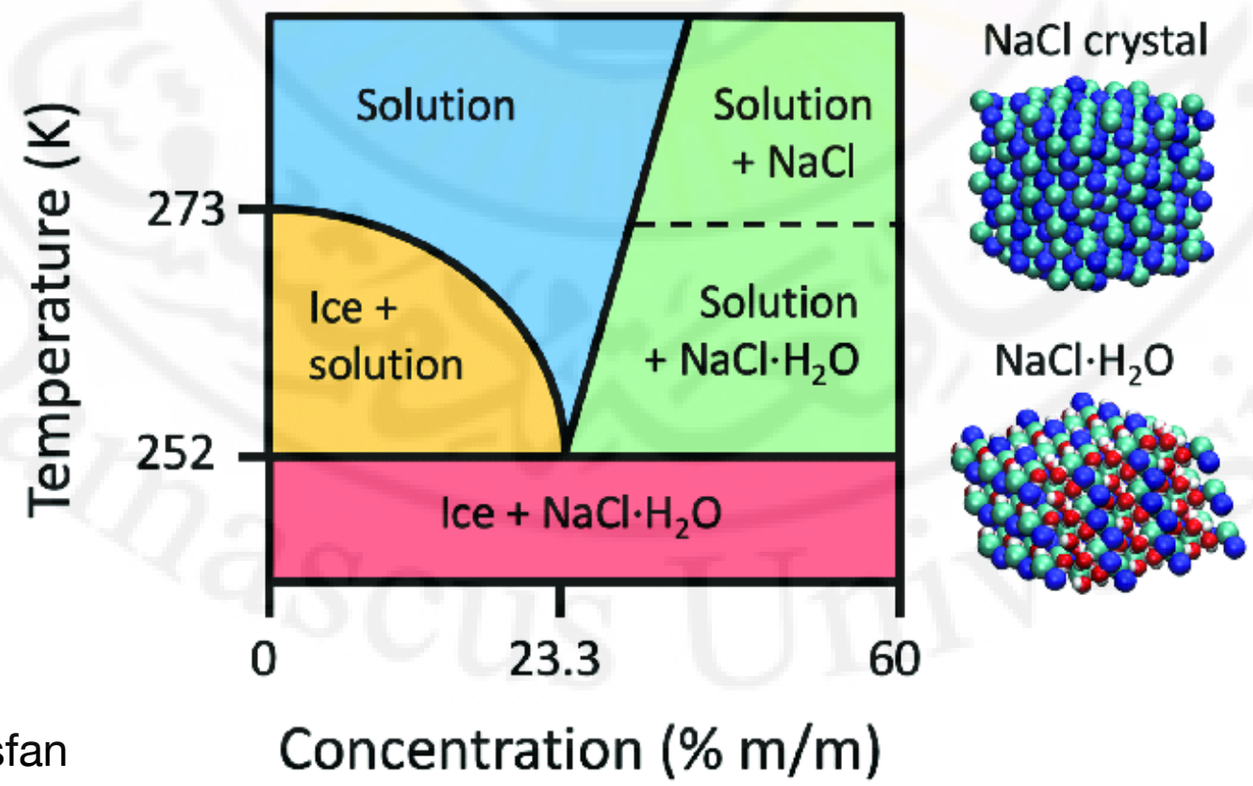
Improving drug solubility and absorption in topical ophthalmic preparations



2

4-اعتدال الضغط الحلولي

- نقول عن محلولين بأنهما **متعادلا الضغط الحلولي** إذا كان لهما الضغط الحلولي نفسه
- نقول عن محضر صيدلاني بأنه معادل للتوتر فمعنى ذلك أنه معادل لتوتر السائل الذي سيكون بتماس معه كالسائل الدمعي أو المصل الدموي مثلاً، فتعادل التوتر يجب أن يتوفر في بعض الأشكال الصيدلانية كالقطورات والحلالات الحقنية والقطرات الأنفية.
- تبين أن ضغط بخار السائل الدمعي يعادل ضغط بخار محلول من **كلور الصوديوم بتركيز 0.9%** كذلك الحال بالنسبة لدرجة الانجماد، إذ إن **درجة انجماد** كل من السائل الدمعي والمصل الدموي ومحلول من كلور الصوديوم بالتركيز السابق تساوي **(-0.52°)**.



4-اعتدال الضغط الحلولي

- إن الضغط الحلولي وانخفاض درجة الانجماد ثابتتان فيزيائيتان ترتبط إحداهما بالأخرى، إذ يتناسب كلاً منهما مع عدد الجزيئات أو الشوارد في المحلول، وبما أن قياس انخفاض درجة الانجماد أسهل وأدق من قياس الضغط الحلولي فهو الذي يستخدم عادة لمعرفة الضغط الحلولي لمختلف السوائل.
- تشير علاقة **راؤول Raoult** إلى أن انخفاض درجة الانجماد (د) لمحلول ممدد يتناسب طرداً مع عدد الجزيئات المنحلة مهما كانت ضخامة هذه الجزيئات وطبيعتها (بالنسبة للمواد غير المتشردة)

- حيث: د = انخفاض درجة انجماد المحلول، ت = وزن المادة المنحلة، ج = الوزن الجزيئي للمادة المنحلة، و = الوزن الكلي للمحلول، ثا = ثابتة تتعلق بنوع المذيب وتساوي 1860 بالنسبة للماء.

إذا كان المحلول يحتوي على أكثر من مادة فإن كلا منها تسهم في خفض درجة الانجماد. بحيث تكون الدرجة المقاسة مساوية لمجموع درجات الانخفاض الخاصة بكل مادة أي أن:

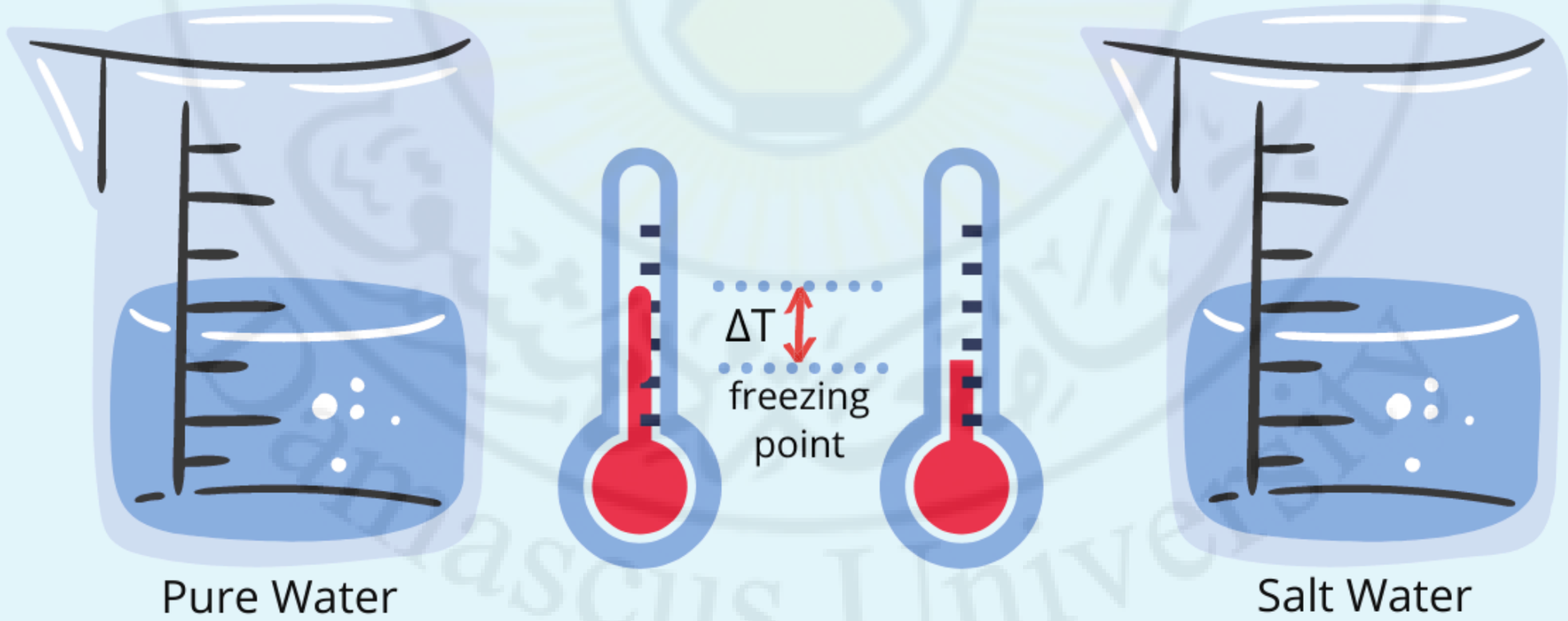
د = د1 + د2 + د3 + ...

Freezing Point Depression

Freezing point depression lowers the freezing point of a liquid when another substance is dissolved in it.

$$\Delta T = iK_f m$$

- i = van't Hoff factor
- K_f = molal freezing point depression constant
- m = molality



sciencenotes.org

4-اعتدال الضغط الحلولي

- يكون المحلول **مرتفع التوتر** إذا كان انخفاض درجة انجماده أعلى من 0.52°م في هذه الحالة لا يمكن جعله معادلاً للتوتر إلا باللجوء إلى التمديد، إلا أننا في الوقت نفسه نكون قد غيرنا من تركيز المواد الفعالة في المحضر، الأمر الذي يدعو لإعادة النظر في تركيز المواد الدوائية الموصوفة.
- يكون المحلول **منخفض التوتر** إذا كان انخفاض درجة انجماده اقل من 0.52°، لجعله معادلاً لتوتر السائل الدمعي يجب أن نضيف إليه مقداراً معلوماً من مادة عديمة التأثير كيميائياً ودوائياً. كما أن اختيار تلك المادة يتعلق بطبيعة المواد الموصوفة.
- يستعمل كلور الصوديوم عادة لجعل المحاليل معادلة للتوتر، إلا أن تلك المادة لا تتفق مع قطورات **نترات الفضة أو أزرق الميثيلين** (لان كلور الصوديوم يرسبها) أو **أكسي سيانور الزئبق** التي تصبح محاليله شديدة القلوية بوجود كلور الصوديوم نتيجة للتفاعل الآتي:

$$HgO.\ Hg(CN)_2 + 2NaCl + H_2O \rightarrow HgCl_2 + Hg(CN)_2 + 2NaOH$$

في مثل هذه الحالات يستعاض عن كلور الصوديوم **بآزوتات الصوديوم** أو **آزوتات البوتاسيوم** أو مواد عضوية **كاللاكتوز** أو**الغلوكوز**.

تحديد انخفاض درجة الانجماد وإضافة مادة لمعادلة الضغط الحلولي

يمكن حساب كمية المادة التي يجب إضافتها لمعادلة الضغط الحلولي بتطبيق علاقة لومبير وشفروتييه التالية:

$$ك\% = (د - د_1) / د_2$$

ك = الوزن اللازم إضافته مقدراً بالغرام، من المادة المستعملة لمعادلة الضغط الحلولي، إلى 100 مل من السائل المراد معادلة ضغطه الحلولي.

د = انخفاض درجة انجماد الوسط الفيزيولوجي (السائل الدمعي أو المصل الدموي).

د1 = انخفاض درجة انجماد السائل المراد معادلة ضغطه الحلولي.

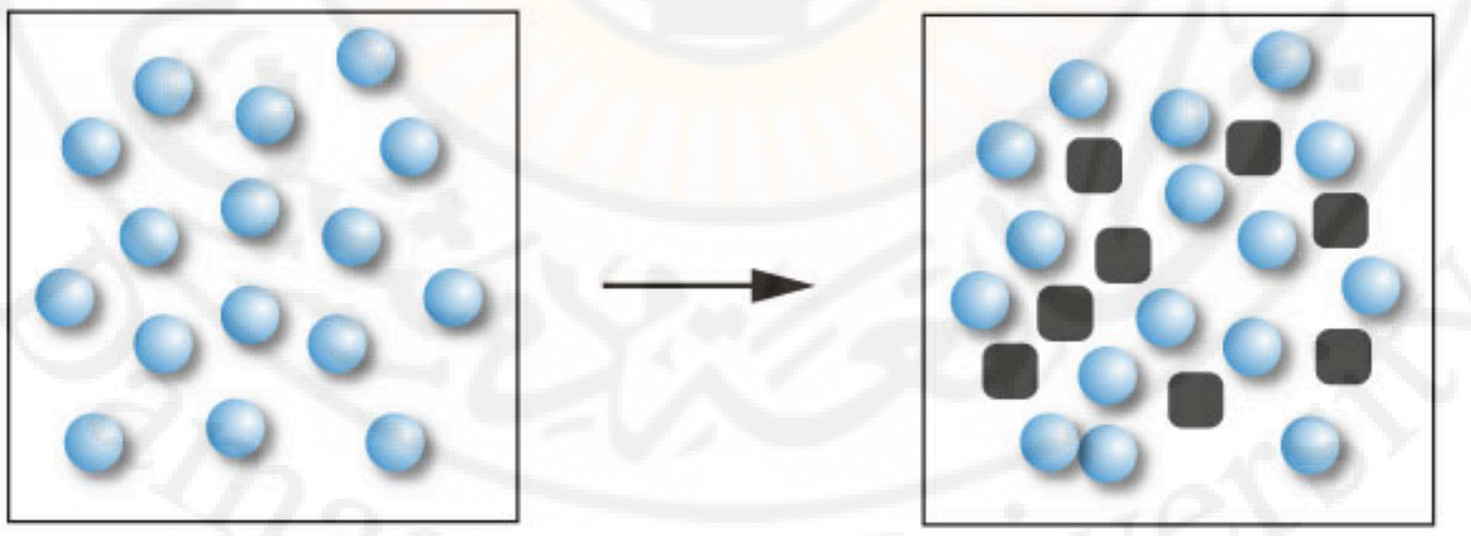
د2 = انخفاض درجة انجماد محلول بتركيز 1 % من المادة المستعملة لمعادلة الضغط المحلولي.

بما أن انخفاض درجة انجماد السائل الدمعي أو المصل الدموي تساوي 0.52°، يمكن أستبدال تلك القيمة بـ (د) في العلاقة السابقة لتصبح العلاقة كما يأتي:

$$ك\% = (0.52 - د_1) / د_2$$

تحديد انخفاض درجة الانجماد وإضافة مادة لمعادلة الضغط الحلولي

- يمكن إيجاد قيمة (د1) في **جداول** خاصة أو بالحساب وفق علاقة راؤول المار ذكرها (على أن تؤخذ درجة التشرد بالاعتبار)، كذلك الحال فيما يتعلق بقيمة (د2).
- يتم حساب انخفاض درجة الانجماد بصورة تقريبية اعتماداً على قيمة انخفاض درجة الانجماد بتركيز **0.5 % أو 1%** المدرجة في الجداول المرجعية، إذ يوجد بالنسبة لأغلب الحالات تناسب **طردي** بين تركيز المحلول وانخفاض درجة انجماده.



تحديد انخفاض درجة الانجماد وإضافة مادة لمعادلة الضغط الحلولي

- حضر 100 مل من محلول بتركيز 1% من كلوريدرات الفنيل ايفرين معادلاً لتوتر السائل الدمعي بإضافة الكمية اللازمة من كلور الصوديوم مع العلم أن قيمة انخفاض درجة انجماد محلول بتركيز 1% من كلوريدرات الفنيل ايفرين تساوي 0.18°، كما أن قيمة انخفاض درجة انجماد محلول بتركيز 1% من كلور الصوديوم تساوي 0.58°. بما أن قيمة انخفاض درجة انجماد السائل الدمعي تساوي 0.52°. تكون كمية كلور الصوديوم اللازمة لجعل المحلول السابق معادلاً لتوتر السائل الدمعي مساوية لـ: 0.58 غ

- إذا كان المحلول المراد معادلة ضغطه الحلولي حاوياً على مواد دوائية عدة، نحدد قيمة انخفاض درجة الانجماد العائدة لكل مادة من المواد الموصوفة. فإذا كان **مجموع** القيم أقل من 0.52°، أي إذا كان المحلول منخفض التوتر، نحسب الكمية التي يجب إضافتها من المادة المستعملة لمعادلة الضغط الحلولي بتطبيق العلاقة السابقة.

تحديد انخفاض درجة الانجماد وإضافة مادة لمعادلة الضغط الحلولي

ليكن لدينا المحلول العيني التالي: كبريتات التوتياء 0.25 غ، طرطرات الايبينفرين الحامضة 0.1 غ، ميتابيسلفيت الصوديوم 0.05 غ، ماء مقطر ومعقم م. ك حتى 100 مل، أوجد كمية كلور الصوديوم اللازمة لجعل المحلول معادلاً لتوتر السائل الدمعي

في الجداول نجد أن قيمة انخفاض درجة انجماد:

* محلول من كبريتات التوتياء بتركيز 0.5 % تساوي 0.045°.
* محلول من طرطرات الايبينفرين الحامضة بتركيز 0.5 % تساوي 0.05°.
* محلول من ميتابيسلفيت الصوديوم بتركيز 0.5 % تساوي 0.20°.

0.58 غ

طريقة الجداول

تشبه هذه الطريقة طريقة الخطوط البيانية السابقة، إلا أنها تعتمد على الجداول الحاوية على القيم التجريبية لانخفاض درجة الانجماد بالنسبة لكثير من المواد المستعملة في تحضير القطورات أو الحلالات الزرقية بتراكيز مختلفة. من معرفة انخفاض درجة انجماد المحلول المراد معادلة ضغطه الحلولي (د1) من جهة (بالاستعانة بجداول خاصة)، وانخفاض درجة انجماد السائل الدمعي (د) أي 0.52° من جهة أخرى، يمكننا تحديد الفرق بينهما والحصول على قيمة انخفاض درجة الانجماد (د2) والتي يمكن الحصول عليها بإضافة الكمية اللازمة من المادة المستعملة لمعادلة التوتر. أي:

د2 = د – د1 ومنه: د2 = 0.52 - د1

حيث: د1 = انخفاض درجة انجماد المحلول المطلوب معادلة ضغطه الحلولي.

د2 = انخفاض درجة الانجماد التي يحصل عليها بإضافة الكمية المحددة من المادة المستعملة لمعادلة التوتر.

من الممكن معرفة هذه الكمية من جداول خاصة بعد معرفة قيمة (د2). يَتَّبِعُ هذه الطريقة دستور الأدوية النمساوي لتحضير محاليل معادلة للضغط الحلولي.

What is next?

The short half life of drugs in the anterior chamber requires the frequent administration of eye drops. This presents problems with patient adherence to treatment regimens. Studies have demonstrated that almost **50% of glaucoma patients** were found to be non-adherent to **their medication or over 75% of the time**. Eye drops are challenging to administer and require coordination, manual dexterity and vision, necessitating clear instructions and patient counselling.

This illustrates the importance of designing ophthalmic preparations that provide a sustained drug release and which require less frequent dosing.



Topical, liquid ophthalmic preparations

- Ophthalmic solutions are the **most common** topical ophthalmic preparation.
- They are typically the **easiest to manufacture**
- Relatively easy or a patient or healthcare provider to **administer**
- Ophthalmic solutions are also desirable where a **rapid onset of action** is required as they do not need to undergo dissolution
- Rapid onset of action be the case or local **anaesthetics** (e.g. lignocaine, proxymetacaine hydrochloride); ocular diagnostics (fluorescein sodium) and ocular preoperative drugs.



Topical, liquid ophthalmic preparations

- Solutions are **homogeneous** and therefore display a **better dose**
- Solutions are **rapidly drained** out of the eye
- The rate of drainage is proportional to **the size of the drop administered**
- The volume of eye drops administered from commercial eye dropper bottles has been reported to be in the range of **25 to 56 µL**
- The volume of eye drops is dependent on the **physical shape** of the dropper opening, physicochemical properties of the liquid and the manner in which the dropper is used.

Damascus University

Suspensions

- This approach has been used to administer drugs which are **sparingly soluble in water**, e.g. steroids, or to **prolong drug** release.
- Particles tend to be retained in the ocular **cul-de-sac** (the space between the eyeball and eyelid) and **slowly go into solution** thus increasing the contact time.
- **Particle size and shape** need to be carefully selected as some particles can cause irritation o the sensory nerves in the epithelium.

Suspensions

- In a sample corresponding to **10 µg of the solid phase**, 'not more than 20 particles should have a maximum dimension greater than **25 µm,** and not more than **two** of these particles have a maximum dimension greater than **50 µm**. **None** of the particles has a maximum dimension greater than **90 µm**
- **Homogeneity and dose uniformity** need to be confirmed in **multi-dose** containers from first to last use.

Suspensions

- Problems that can arise with suspensions are **conversions in crystal** structure of the drug, i.e. **polymorphic** changes during storage, which can lead to changes in **drug solubility** and dissolution behaviour.
- If the drug is poly dispersed, **Ostwald ripening** may arise on changes in storage temperature or prolonged storage. **Cake formation** can also be a problem, which may not be resolved by forming a flocculated suspension since large floccules can irritate the eye.
- Using a polymer solution as a **viscosity enhancing agent** can prevent caking and allow particle **resuspension by shaking**.
- The formulation contains **Carbomer 934 P** and **ion exchange resins**

Damascus University

Submicron emulsions

- Cyclosporin is **hydrophobic** (log P=3.0) and has a very poor aqueous solubility of 6.6 µg/ml and cannot therefore be formulated in conventional aqueous ophthalmic vehicles.
- It has been successfully solubilised in an **oil-in-water (o/w)** submicron emulsion.
- The oil phase in Restasis is **castor oil** and the emulsion is stabilized with the non-ionic surfactant **polysorbate 80** and **glycerin**, which behaves here as a co-surfactant.
- Ocular sub micron emulsions with a droplet size **~ 0.1 µm** have also shown potential or **prolonging drug release** and achieving significantly higher drug concentrations in the cornea and aqueous humour compared to suspensions.



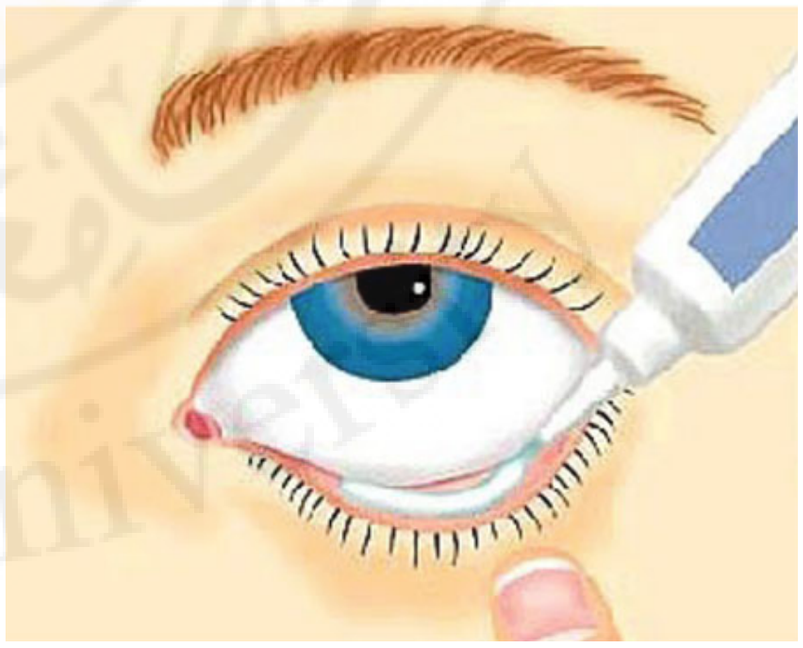
Topical, semisolid ophthalmic preparations

- Ophthalmic ointments have been used as an option to reduce drug drainage by tear flow and therefore **increasing corneal residence time**.
- Ointments can also be entrapped in the fornices whereby they serve as a **reservoir** or the drug.
- **Sustained** drug release effects of **2–4 hours** are usually observed.
- Ointments also have the **advantage** of allowing the incorporation of drugs with **poor aqueous solubility**.

Damascus University

Topical, semisolid ophthalmic preparations

- Hydrophobic ointments sometimes **improve the stability** of **hydrolysable** compounds, particularly peptides.
- **Soft paraffin and liquid paraffin** are commonly used as bases or ophthalmic ointments. Anhydrous, **water-soluble bases such as carbomer with poly(ethylene glycol)** are also used.
- **Antibiotics, antifungals and steroids** are the classes of drugs most available as ointments.
- Drug bioavailability usually peaks **later** with ointment vehicles than with solutions or suspensions.



Topical, semisolid ophthalmic preparations

- Ointments are however more difficult to administer compared to solutions and may **give rise to a more variable dose**.
- Also blurring of vision arises which tends to reduce patient compliance making ointments more useful for **night-time administratio**n.
- Drug molecules may be entrapped within the ointment base due to **favourable partitioning** towards the base, therefore inhibiting drug release. The base is also **sensitive to changes in temperature**.

Gels

- Gels, which are semisolid systems comprising **water-soluble bases**, are also available and are **more favourable** than ointments or water soluble drugs
- These utilise polymers such as **polyvinyl alcohol (PVA), poloxamer, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), Carbopol or Carbomer**, dispersed in a liquid.

Gels

- Gels that are activated by **ions, pH and temperature** have also been developed.
- These undergo a **phase transition from liquid to solid** in the ocular cul-de-sac to form a **viscoelastic gel**.
- These in situ forming gels have an advantage over the preformed gels in that the dose is **more reproducible and administration is easier**; thus **improving patient compliance.**
- Examples of polymers **activated by temperature** include **poloxamers e.g. poloxamer 407**.
- Smart HydrogelTM has been developed which is a co-polymer of **polyacrylic acid** and a **poloxamer which requires only 1–3%** polymer concentration to undergo gelation at body temperature.
- Smart HydrogelTM also has bioadhesive properties due to the presence o **polyacrylic acid.**

Gels

- The **gellan gum is in aqueous** solution and forms a gel in the presence of **cations** which are present in the precorneal tear film
- **Alginates** also undergo **sol to gel phase transition** when exposed to the **ionic strength of ocular fuild**
- **Cellulose acetate phthalate latex** which coagulates when its native pH of **4.5 is raised by the tear fluid to pH 7.4**.
- Carbopols have **pKas of 4 to 5** and ophthalmic solutions of these polymers are therefore prepared at this pH. When these **poorly buffered** systems are exposed to the near-neutral pH of ocular fluids, the polymer solubility is reduced and the system undergoes gelation.

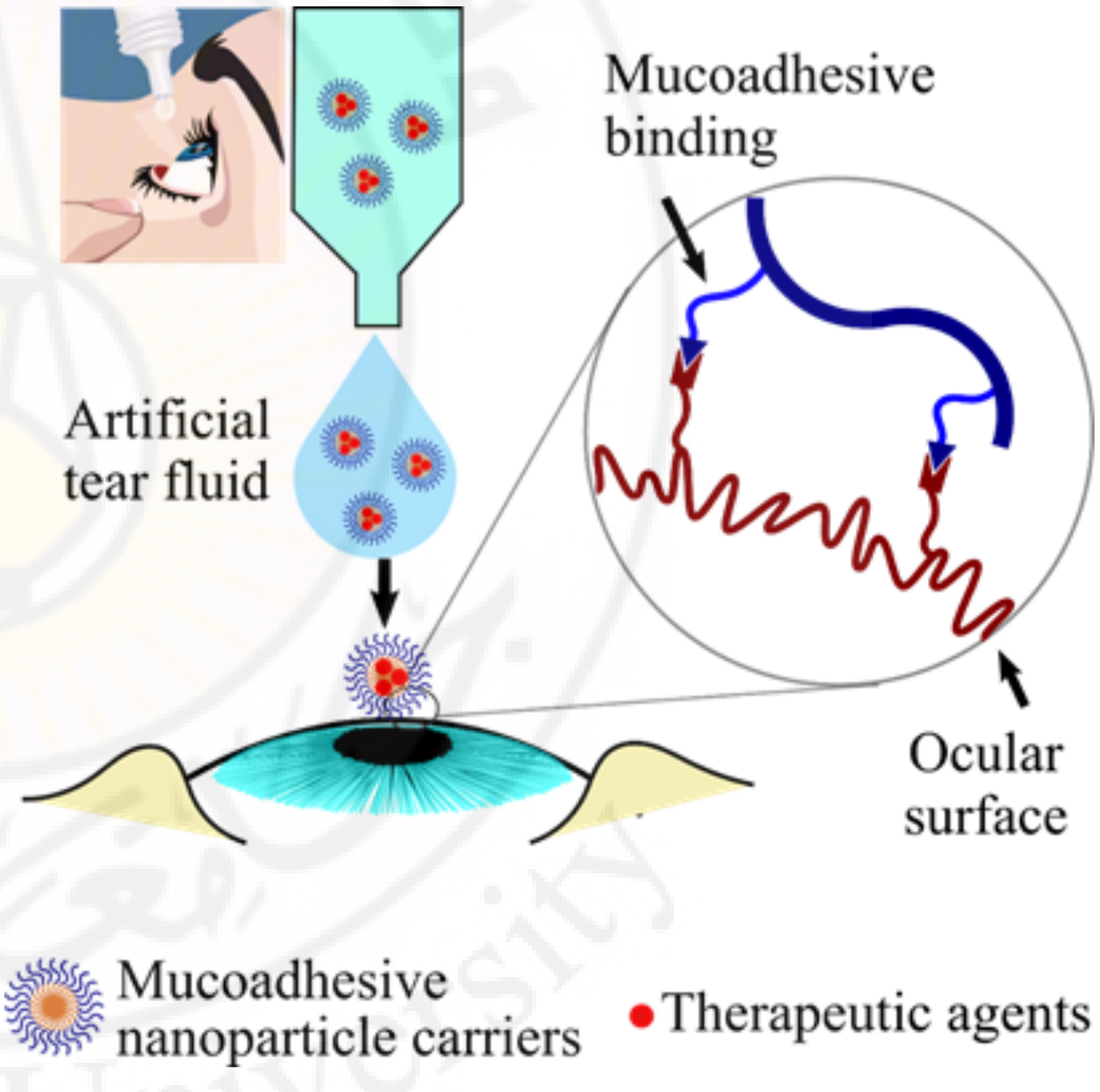
Damascus University

Mucoadhesive systems

- Other ways to **increase the contact time** of topical ophthalmic solutions with the ocular surface have been through the use of **mucoadhesive polymers.**

- These **attach** to the mucin coat that covers the conjunctiva and cornea.

- Mucin has a **protein or polypeptide core with carbohydrate chains** branching.

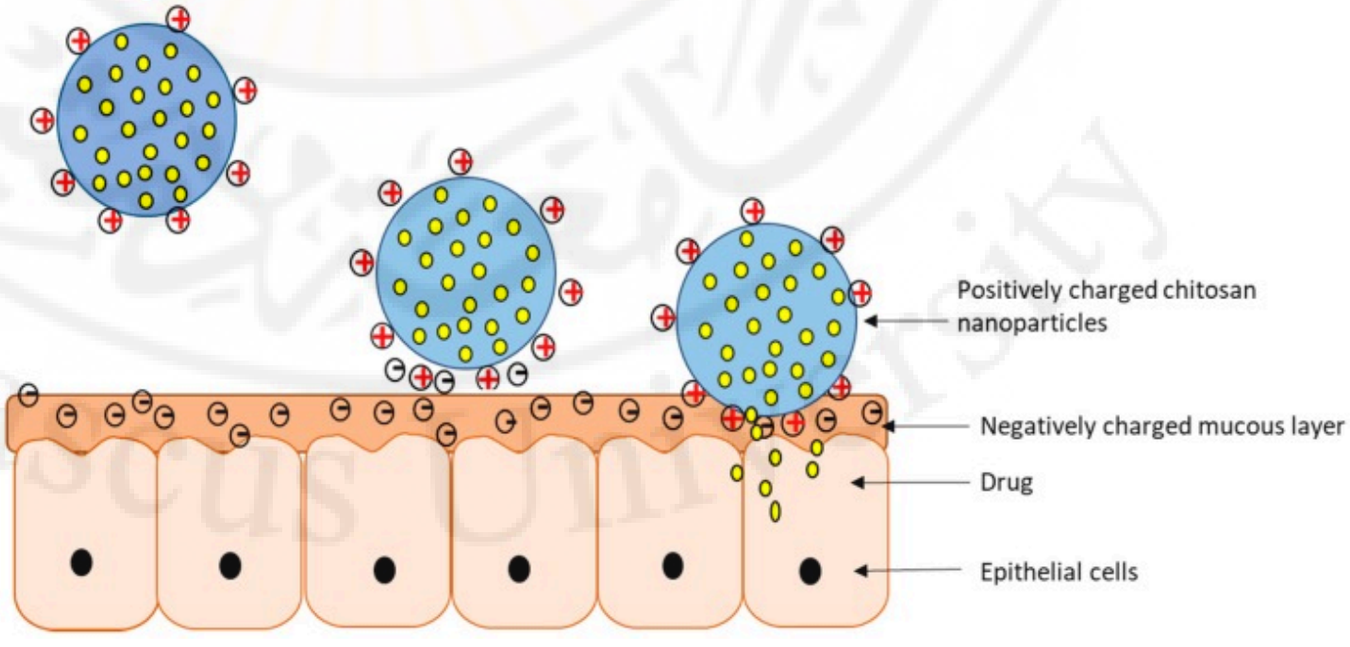


Mucoadhesive systems

- The mucin coat serves to protect, hydrate and lubricate the surface of the eye. Mucoadhesive polymers are commonly **macromolecular hydrocolloids** with **numerous hydrophilic functional** groups possessing the correct charge density.
- They should also exhibit **good wetting** of the ocular surface to **facilitate maximum interaction** with the mucin coat.
- **Electro- static, covalent and hydrogen interactions** are the most common between mucoadhesive polymers and mucin.

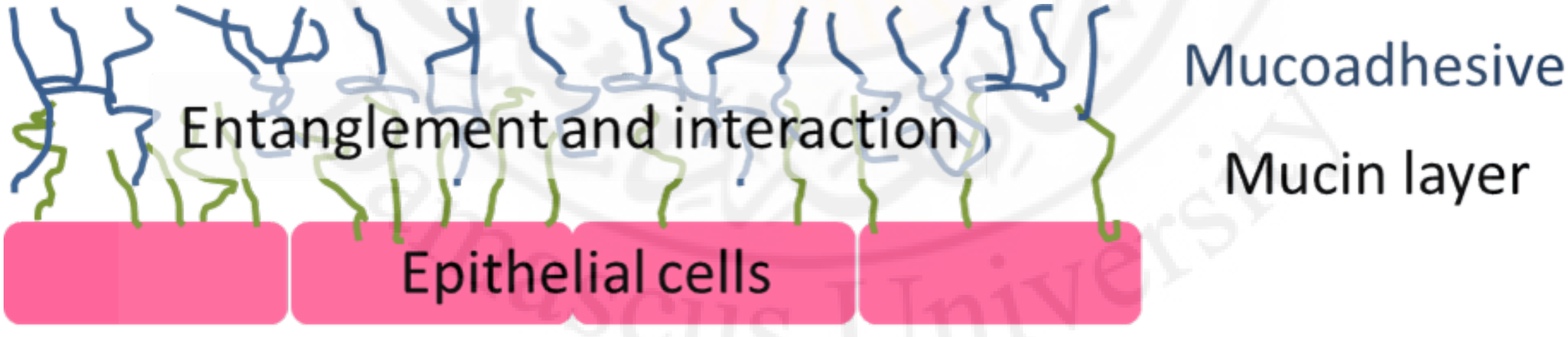
Mucoadhesive systems

- Mucoadhesive polymers can be **natural, synthetic or semi-synthetic** in nature.
- The synthetic polymers include **polyacrylic acid, polycarbophil** as well as **cellulose derivatives**.
- The (semi)natural mucoadhesive polymers include **chitosan** and various gums such as **guar, xanthan, carrageenan, pectin and alginate.**
- Chitosan is a **cationic polymer** which has shown great promise or ophthalmic use. Besides being mucoadhesive it has good **wetting properties and is biodegradable, biocompatible and has good ocular tolerance.**



Mucoadhesive systems

- **Choitosan positively charged** at neutral pH and therefore electrostatic forces arise between it and the negatively charged **sialic acid** residues of the **mucus glycoproteins** which contribute to its mechanism o mucoadhesion.
- **Hyaluronic acid** is another polymer which has also shown potential. It is a high **molecular weight biological polymer consisting of linear polysaccharides** and is present in the **extracellular matrix**.



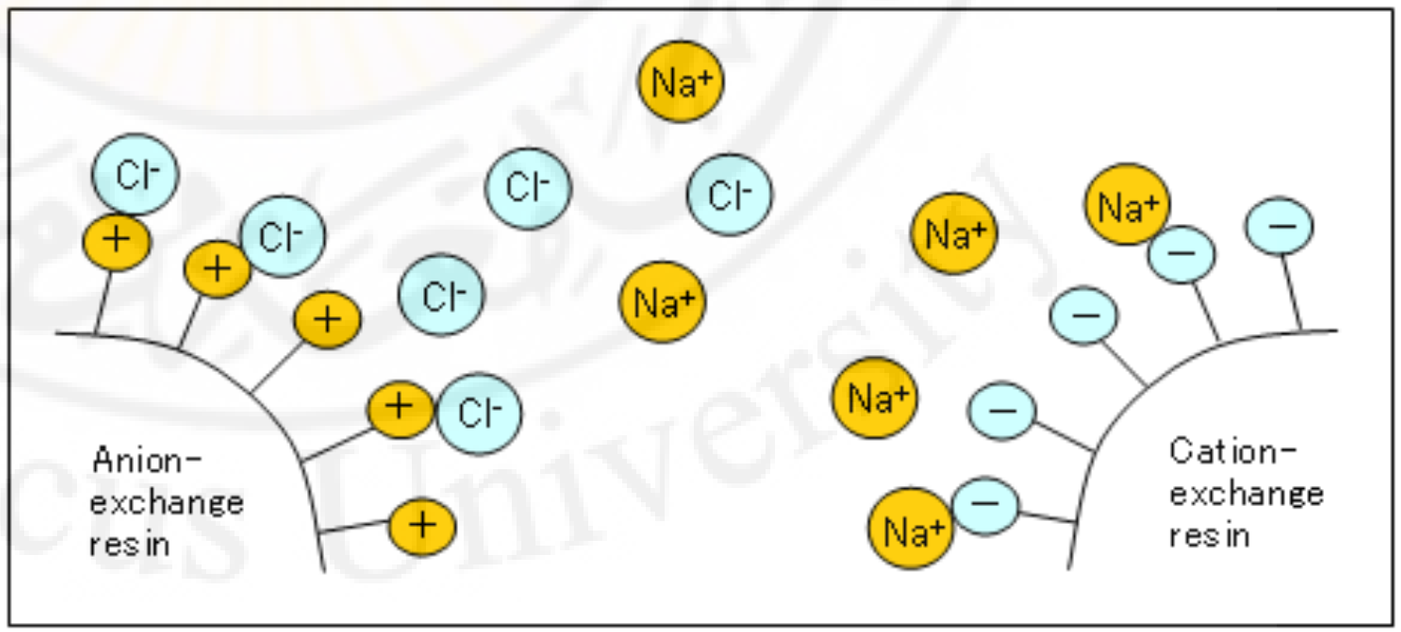
Mucoadhesive systems

- **Polycarbophil** is **insoluble in water and its swelling is pH dependent**.
- Swelling is **greatest** at **pH 6 to 7** which is the pH of lacrimal fluids.
- On exposure to tears, polycarbophil **swells** and entangles with mucin on the ocular surface.
- **Hydrogen bonding** also exists between the nonionised carboxylic acid of polycarbophil and the mucin.

Ion-exchange resins

- The drug **(acidic or basic in nature)** is ionically bound to an ion-exchange resin to form an insoluble complex.
- Drug can only be released from the complex through **exchange of the bound drug** ions with physiological ions in body fluids.
- The **actual resin is an insoluble**, ionic material composed of **two parts**, a structural portion comprising a polymer matrix, usually styrene cross-linked with divinylbenzene, and a functional portion, which is the ion-active group.





Ion-exchange resins

- The **ion active group** can either be **negatively or positively** charged thus functioning as either a cation or anion exchanger.
- These drug- resinates are usually **spherical in shape**, **porous** and **hydrate** on exposure to aqueous fluids. They are **insoluble**, **non-absorbable** and are considered safe for use in humans. Resin particle size is one of the factors that **controls the rate** of drug release.
- In Betoptic-S, the resins have been finely milled to a diameter of **5 µm to achieve a fine suspension**.

- The **polymer**, **Carbomer 934P** (a water-soluble **acrylic** polymer), is also included to improve the physical stability and ease of **re-suspension of the product, as well as to enhance the ocular residence time**.

Barriers to topical ocular drug absorption

- The corneal barrier Drugs can **permeate** the cornea by **passive diffusion or active transport**.
- **Facilitated diffusion and active transport** occur via transporter proteins expressed on the corneal epithelium.
- Passive diffusion **does not require transporters**, however it is determined by the **physicochemical properties of the drug.**
- The layers which form substantial barriers to drug permeation are: epithelium, stroma and endothelium. **The epithelium and endothelium are rich in lipids while the stroma has high water content.**

Barriers to topical ocular drug absorption

- Drugs can penetrate epithelial layer by **partitioning through the cells (transcellular) or by passing between the cells (paracellular)**. The epithelium, however, has tightly adherent cells with **tight junctions** which excludes **macmolecules**

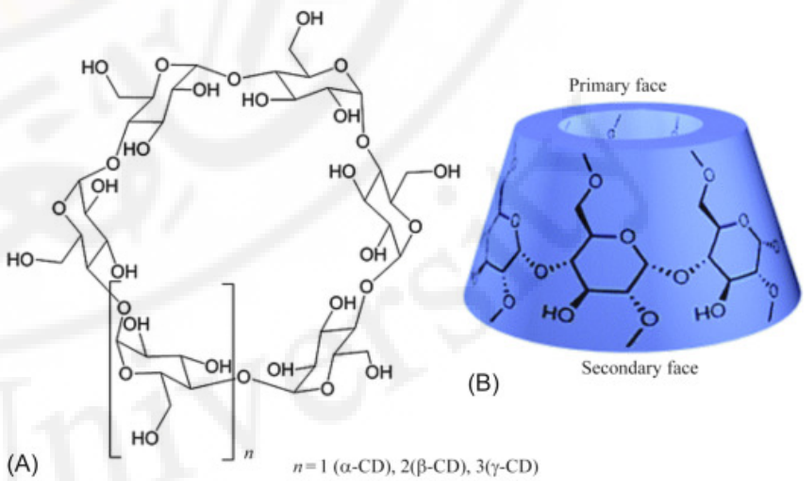
- **Only small drugs o MW < 350 Da and ions** can permeate through the para cellular route. Most of the **lipophilic compounds can pass through the corneal epithelium via the transcellular route.**

Barriers to topical ocular drug absorption

- Ophthalmic drugs with **modest lipophilicity log P 2-3 and low molecular weight** are absorbed more efficiently via the corneal route compared to **hydrophilic, ionized drugs**.
- **Good aqueous solubility** is important as drugs must be in solution to permeate through the cornea.

Improving drug solubility and absorption in topical ophthalmic preparations

1. **Drug ionization and salt form**
2. **Cyclodextrins (CDs)** have shown great potential in **improving** the **solubility** of **poorly water-soluble** drugs. CDs are cyclical **oligosaccharides** with a **lipophilic centre** and **hydrophilic outer** surface. They can **complex lipophilic drugs in their interior**, thus forming water-soluble complexes. The drug is associated with CD by **hydrogen bonding, hydro- phobic interactions or van der Waals forces**. The hydrophilic CDs acts as carriers, delivering **water- insoluble molecules** to the corneal membrane where they can **partition from** the CD complex.



Improving drug solubility and absorption in topical ophthalmic preparations

- A state of **equilibrium exists between free and complexed** drug which is dependent on the **strength** of the non- covalent interactions between the drug and CD.
- The relatively lipophilic membrane **has low affinity** to the large hydrophilic CD molecules and the biological membrane is not **disrupted** as is observed with penetration enhancers
- This provides an **opportunity or delivering irritant drugs** as they are not freely available and are entrapped in the complex

Improving drug solubility and absorption in topical ophthalmic preparations

- A prodrug is a drug with added un **actionalities** that converts into the active parent drug through enzymatic or chemical reactions.
- Approaches of enhancing corneal **penetration** through the use of prodrugs include; **optimisation of lipophilicity, enhancement of aqueous solubility, improved affinity or uptake transporters and evasion of efflux pumps.**

- One strategy to mitigate this has been **esterication** of the carboxylic acid group. Since the **cornea** has **high esterase activity**, these derivatives can easily revert to their parent form. One of the problems, however, with ester prodrugs is their increased susceptibility to **hydrolysis**. **Bulky isopropyl esters** have been used to achieve stability in aqueous solutions.

3

تحضير محاليل معادلة للضغط الحلولي

الطرق الحسابية

1. طريقة التركيز الجزيئي

– تعتمد على التناسب الطردي الموجود بين الضغط الحلولي وعدد الجزيئات المنحلة في المحلول.

– فإذا كان منحلاً في 100 غ من المحلول **جزيء غرامي واحد** من مادة غير متشردة، كان المحلول الناتج بتركيز جزيئي يساوي 1 %.

بتطبيق علاقة راؤول نجد أن انخفاض درجة انجماد كل محلول مائي ذي تركيز جزيئي 1 % يساوي 18.6°م (لأن قيمة الثابتة في العلاقة تساوي 1860 في حالة الماء):

$$د = \frac{ثا \times ث}{ج \times و} = \frac{ج \times 1860}{ج \times 100}$$

$$م° = 18.6$$

يتمتع السائل الدمعي بانخفاض درجة انجماد يساوي 0.52°م. من الممكن حساب تركيزه الجزيئي كما يلي:

إن انخفاض درجة الانجماد بمقدار 18.6°م يوافق تركيزاً جزيئياً يساوي 1 %.

فانخفاض درجة واحدة يوافق تركيزاً جزيئياً يساوي 1 / 18.6°م.

انخفاضاً في درجة الانجماد بمقدار 0.52°م يوافق تركيزاً جزيئياً مساوياً لـ:

% 0.0279

$$\% \, 0.0279 = \frac{1 \times 0.52}{18.6}$$

لحساب تلك القيمة بالجزيء الغرامي يضرب التركيز الجزيئي للمادة بوزنها الجزيئي (ج)

مثال 1: ما هو التركيز المعادل للضغط الحلولي من الغلوكوز (وزنه الجزيئي = 180.16)

% غ x 180.16 = 5.03 0.0279 = ج x 0.0279 = %ك

2- تطبيق علاقة راؤول

أن انخفاض درجة انجماد محلول من الغلوكوز بتركيز 5.05 % حسب علاقة راؤول، يساوي:

$$\text{د} = \frac{\text{ثا} \times \text{ث}}{\text{ج} \times \text{و}} = \frac{5.05 \times 1860}{100 \times 180.16} = 0.521\ °\text{م}$$

وهي تقريباً القيمة التجريبية بالنسبة للغلوكوز.

مثال: لدينا محلولاً من الاورتان بتركيز 1%، ونريد جعله معادلاً لتوتر السائل الدمعي بإضافة الكمية اللازمة من الغلوكوز (الوزن الجزيئي للاورتان = 89.09).

$$\text{د} = \frac{\text{ت} \times \text{ثا}}{\text{ج} \times \text{و}} = \frac{1860 \times 1}{100 \times 89.09} = 0.20\ °\text{م}$$

إذاً المحلول منخفض التوتر بقيمة = 0.52 – 0.20 = 0.32°م.

أي يجب إضافة مقدار من الغلوكوز = $\text{ت} = \frac{\text{د} \times \text{ج} \times \text{و}}{\text{ثا}} = \frac{0.32 \times 180.16 \times 100}{1860} = 3.1$ غ / 100 مل

3- طريقة المعادل من كلور الصوديوم

يحتوي المحلول المعادل للضغط الحلولي 9 غ / ل من Na Cl، ومن خلال الوزن الجزيئي للمادة الفعالة (ج)، وتركيزها (ت)، والوزن الجزيئي لكلور الصوديوم (جَ) = 58.45 ، يمكن حساب (س) من Na Cl الذي يعادل التركيز (ت) من المادة الموصوفة.

$$\frac{ج}{جَ} = \frac{ت}{س} \qquad س = \frac{ت \times جَ}{ج} = \frac{ت \times 58.45}{ج}$$

مثال: لدينا محلولاً من كلوريدرات البروكائين بتركيز 2 %، ونريد جعله معادلاً لتوتر السائل الدمعي بإضافة الكمية اللازمة من كلور الصوديوم (الوزن الجزيئي لكلوريدرات البروكائين = 272.77).

$$س = \frac{58.45 \times ت}{ج} = \frac{58.45 \times 2}{272.77} = 0.42 \text{ غ من كلور الصوديوم}$$

$$0.9 - 0.42 = 0.48 \text{ غ \% من كلور الصوديوم}$$

1- الانخفاض الجزيئي لدرجة الانجماد المعادل للضغط الحلولي (لمع)

الانخفاض الجزيئي لدرجة الانجماد المعادل للضغط الحلولي (لمع). هو عبارة عن العلاقة بين انخفاض درجة الانجماد (د) والتركيز الجزيئي المعادل للضغط الحلولي (تج) أي:

$$\text{لمع} = \frac{\text{د}}{\text{تج}}$$

مثال: محلول معادل للضغط الحلولي من كلور الصوديوم (أي بتركيز 0.9% أو بتركيز جزيئي = 9 / 58.45 = 0.154) تكون قيمة (ل مع) مساوية لـ:

$$\text{لمع} = \frac{0.52}{0.154} = 3.4$$

باعتبار أن انخفاض درجة انجماد محلول معادل للضغط الحلولي يساوي 0.52°م.

وهكذا يمكن تصنيف المواد في زمر تحوي كل زمرة المواد التي تتشابه في تشردها وتكون قيمة (لمع) واحدة تقريباً بالنسبة لمواد كل زمرة.

2- استخدام قيمة (ل مع) في حساب المعادل من كلور الصوديوم (م)

تصنيف ويلز لقيم الانخفاض الجزيئي لدرجة الانجماد (لمـ)

نمط المادة	قيمة (لمـ)	أمثلة
– مواد غير متشردة	1.9	غلوكوز، أنتي بيرين
– مواد ضعيفة التشرد	2.0	كوكائين، فينوباربيتال، ايفيدرين
– مواد تعطي شاردتين ثنائيتي القيمة الاتحادية	2.0	كبريتات المغنزيوم
– مواد تعطي شاردتين وحيدتي القيمة الاتحادية	3.4	كلور الصوديوم، كلوريدات البيلوكاربين
– مواد تعطي ثلاث شوارد، الشاردة السالبة ثنائية القيمة الاتحادية	4.3	كبريتات الصوديوم، فحمات الصوديوم
– مواد تعطي ثلاث شوارد، الشاردة الموجبة ثنائية القيمة الاتحادية	4.9	كلور المغنزيوم، كلور التوتياء
– مواد تعطي أربع شوارد، الشاردة السالبة ثلاثية القيمة الاتحادية	5.2	ليمونات الصوديوم
– مواد تعطي أربع شوارد، الشاردة الموجبة ثلاثية القيمة الاتحادية	6.0	كلور الألمنيوم، يود الحديد

لدينا المحلول التالي ونريد جعله معادلاً لتوتر السائل الدمعي بإضافة الكمية اللازمة من كلور الصوديوم

الوزن الجزيئي	اسم المادة	وزن المادة
339.81	كلوريدات الكوكائين	0.5 g
61.8	حمض البور	0.3 g
	ماء مقطر ومعقم م. ك. حتى	50 mL

$$م = 17 \frac{ل_{معـ}}{ج}$$

3- طرق تحضير محاليل معادلة للضغط الحلولي باستعمال محاليل دارئة

1- يحضر محلول معادل للضغط الحلولي بإضافة المقدار اللازم من الماء المقطر إلى الكمية أو الكميات الموصوفة من المادة المواد الدوائية.

2- يمدد المحلول الناتج إلى الحجم النهائي المطلوب باستعمال محلول الدارئة المناسب المعادل للضغط الحلولي، أو باستعمال محلول كلور الصوديوم المعادل للضغط الحلولي.

مثال: نريد جعل المحلول العيني الآتي معادلاً لتوتر السائل الدمعي بوجود محلول دارئة بقيمة pH مناسبة:

كلوريدات الابينفرين 0.3 غ

كبريتات التوتياء 0.2 غ

ماء مقطر ومعقم م. ك. 60 مل

باستعمال محلول حمض البور بتركيز 1.9% (محلول معادل للضغط الحلولي) كمحلول دارئة يحقق قيمة pH قريبة من 5.

يحسب حجم المحلول المعادل للضغط الحلولي بتطبيق العلاقة: $ح = ك \times م \times 111.1$

بالنسبة لكلوريدات الابينفرين: $ح1 = 0.3 \times 0.29 \times 111.1 = 9.66$ مل (حيث أن م = 0.29)

وبالنسبة لكبريتات التوتياء: $ح2 = 0.2 \times 0.15 \times 111.1 = 3.33$ مل (حيث أن م = 0.15)

أي أن حجم المحلول المعادل للضغط الحلولي للكميتين الموصوفتين في المحلول العيني يساوي:

$9.66 + 3.33 = 12.99 \cong 13$ مل

على هذا، نحل الكميتين الموصوفتين في 13 مل ماء مقطر. ثم نكمل الحجم إلى 60 مل باستعمال محلول حمض البور المعادل للضغط الحلولي.



المواد المضادة للجراثيم المستعملة في المحاليل العينية

- **أملاح الآمونيوم الرباعية**: كلور البنزالكونيوم، بتراكيز بين 0.01 و 0.02%
- تستعمل في القطورات ذات التفاعل القلوي وهي **تتنافر مع المركبات سالبة الشحنة** كالصفصافات والنترات والفسفات. ويمكن أن تفقد فعاليتها بوجود بعض الشوارد المعدنية (Fe, Ca, Mg).

مشتقات الزئبق العضوية:

- مشتقات **سالبة الشحنة** فعالة في وسط حامض ومثالها **التيومرسال** (Merculothiolate).
- مشتقات **موجبة الشحنة** فعالة في وسط معتدل وقلوي ومثالها **أملاح فنيل الزئبق** (خلات، نترات، بورات).
- تستعمل بتراكيز بين 0.002 و 0.004%

المواد المضادة للجراثيم المستعملة في المحاليل العينية

• **الكلوربوتانول**: بتركيز 0.5%. يتخرب **الكلوربوتانول** بسهولة بالحرارة وخاصة **في وسط قلوي.**
يستعمل للمحاليل التي قيمة باهائها بين 5-5.5

• **الكلورهيكسيدين**: بتراكيز بين 0.01 و 0.02%
لها تأثير فعال تجاه عصيات القيح الأزرق أقوى بكثير من تأثير كلور البنزالكونيوم. لذلك يمكن أن يشارك معه 0.02% لكل منهما وتكون الفعالية واسعة الطيف

• **حمض باراهيدروكسي بنزوئيك واستراته** (ميثيل، ايثيل، بروبيل): والمشتقات الصودية لهذه الاسترات.
تتمتع هذه المركبات بخاصة بقدرة قاتلة **للفطور**. تستعمل بتراكيز بين **0.1 و 0.2 %**. تستعمل في الشرابات والأشكال الفموية الأخرى معلقات مستحلبات وتأثيرها موقف لنمو الجراثيم وغير قاتل **ولا يستعمل بالقطورات**

العوامل المضادة للأكسدة



مضادات التأكسد المستخدمة في المحضرات المائية

- يعتبر **حمض الاسكوربي، وبلاماء الكبريتي** ومختلف المركبات التي تعطيه (كبريتيت، ثاني كبريتيت، ميتابيسلفيت)، من أكثر مضادات التأكسد المنحلة في الماء التي تسمح دساتير الأدوية باستعمالها.

- يسمح دساتير الأدوية باستعمال **حمض الأسكوربي بكل نسبة**، أما بالنسبة **لبلا ماء الكبريتي** ومختلف المركبات التي تعطيه، فيبلغ التركيز الأعظمي الذي يسمح به دستور الأدوية الفرنسي **0.1 %** مقدراً ببلا ماء الكبريتي. والذي يسمح به دستور الأدوية الأمريكي **0.2**

- يرتبط انتخاب الملح أو المركب الذي يعطي بلا ماء الكبريتي (**كبريتيت، ثاني كبريتيت، ميتابيسلفيت**) بقيمة **الباهاء** وبطبيعة المواد التي تدخل في تركيب المحضر.

تستعمل **الميتابيسلفيت** في المحاليل ذات قيم **الباهاء المنخفضة**، بينما تستعمل **الكبريتيت** في قيم **باهاء مرتفعة**، أما **ثاني الكبريتيت** فتستعمل في قيم **باهاء متوسطة**

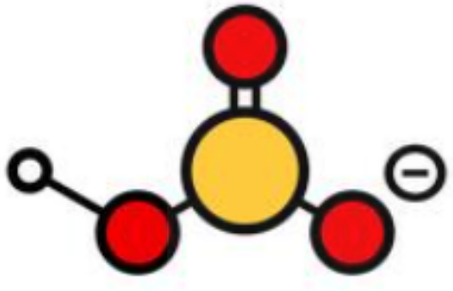
مضادات التأكسد المستخدمة في المحضرات المائية

- من الممكن أن **تزول** الخصائص المضادة للتأكسد لثاني كبريتيت بتأثير مختلف المواد **كالمانيتول والالدهيدات والسيتونات** (التي تعطي أحماض الهيدروكسي سلفونيك).

- من الممكن أن تتفاعل ثاني الكبريتيت أيضاً مع **الادرنالين والفيتامين ب1** لإعطاء مركبات غير فعالة.

- من المواد المضادة للتأكسد التي يمكن استعمالها أيضاً نذكر: **السيستئين والمتيونين وحمض التيوغليكوليك والتيوغليسرول والتيوسوربيتول**.

- يستعمل في ب الحلالات الحقنية المائية، كحلالة الفيتامين ب1، بعض مضادات التأكسد التي تستعمل عادة لحماية المواد الدسمة. **كاسترات حمض الغالي (غالات الاثيل وغالات البروبيل). والهيدروكينون. هذه المركبات التي تنحل نسبياً في الماء**



$$SO_3^{2-} \xrightarrow{\text{free radicals}} SO_3^{-}$$

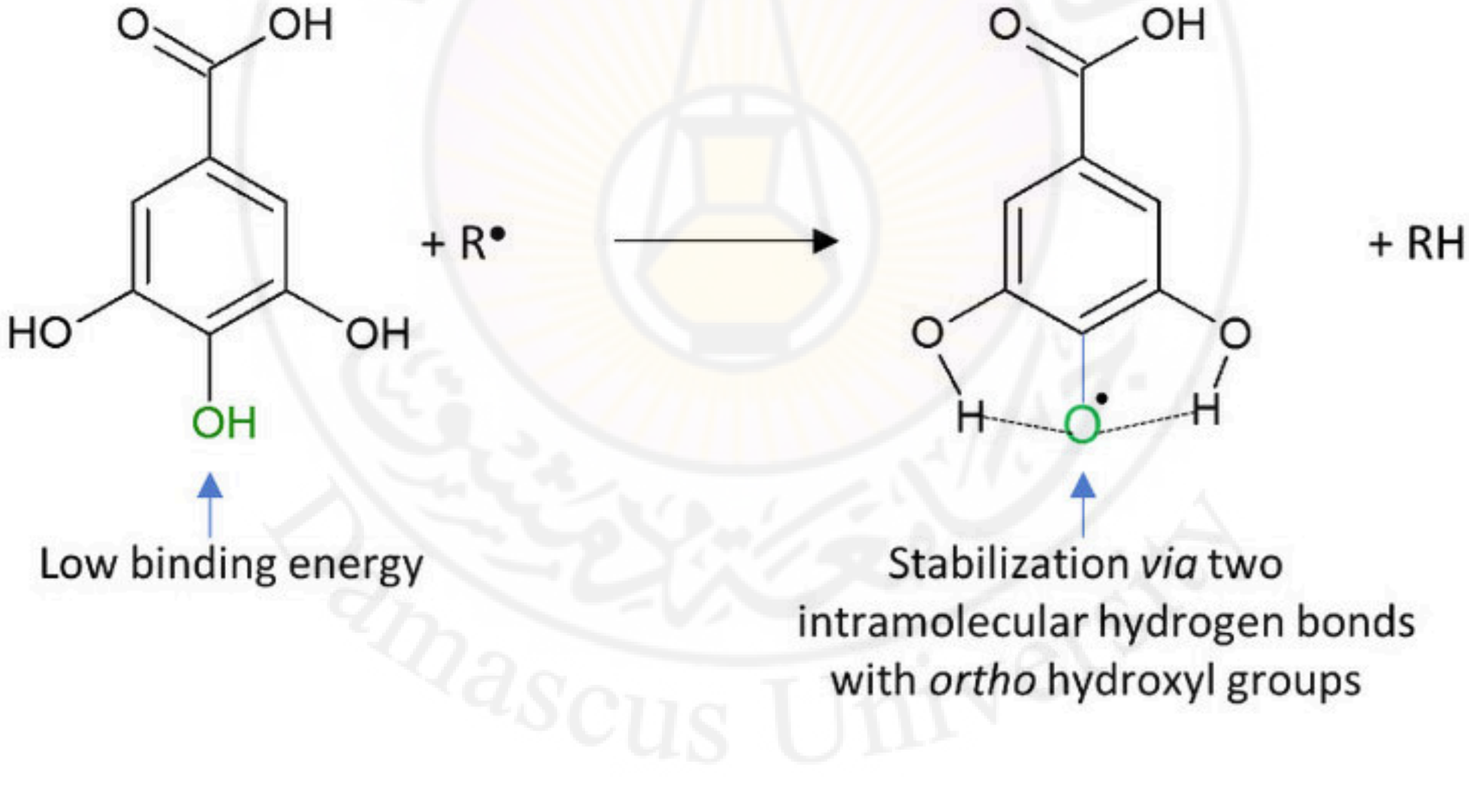
مضادات التأكسد المستخدمة في المحضرات الزيتية

- من المواد المستعملة في هذا المجال نذكر: **خلات الاسكوربيل، وزيتات الاسكوربيل، والتوكوفيرول.** التي يسمح دستور الأدوية الفرنسي باستعمالها بكل نسبة ومهما كانت الطريق التي تعطى بها.

- من المواد المستعملة أيضاً **استرات حمض الغالي** (غالات البروبيل وغالات الاوكتيل). وبوتيل هيدروكسي تولوين (BHT)، وبوتيل هيدروكسي أنيزول (BHA)، وحمض نوردي هيدروغوياريتيك بتراكيز لاتتجاوز 0.01% وفق دستور الأدوية الفرنسي. كما يمكن استعمال الهيدروكينون بتراكيز تقارب 0.1%.

- تستعمل مضادات الأكسدة السابقة غالبا بالمشاركة بعضها مع بعض أو مع بعض المواد المؤازرة لإعطاء مزيج أكثر فعالية في حماية المواد سهلة التأكسد. مثلاً، يشارك **BHA وBHT مع خلات التوكوفيرول للحصول على مادة واقية جيدة لحلالات الفيتامينات المنحلة في الدسم.**

مضادات التأكسد المستخدمة في المحضرات الزيتية



Reasons for choosing parenteral administration

- From a **manufacturer's** point of view it is often **simpler** and much cheaper tablets or liquids

- Many medicines are administered parenterally simply because the drug molecule itself would be **rapidly broken down in the gastrointestinal tract** and would thus become inactivated before it could be absorbed into the circulatory system



Reasons for choosing parenteral administration

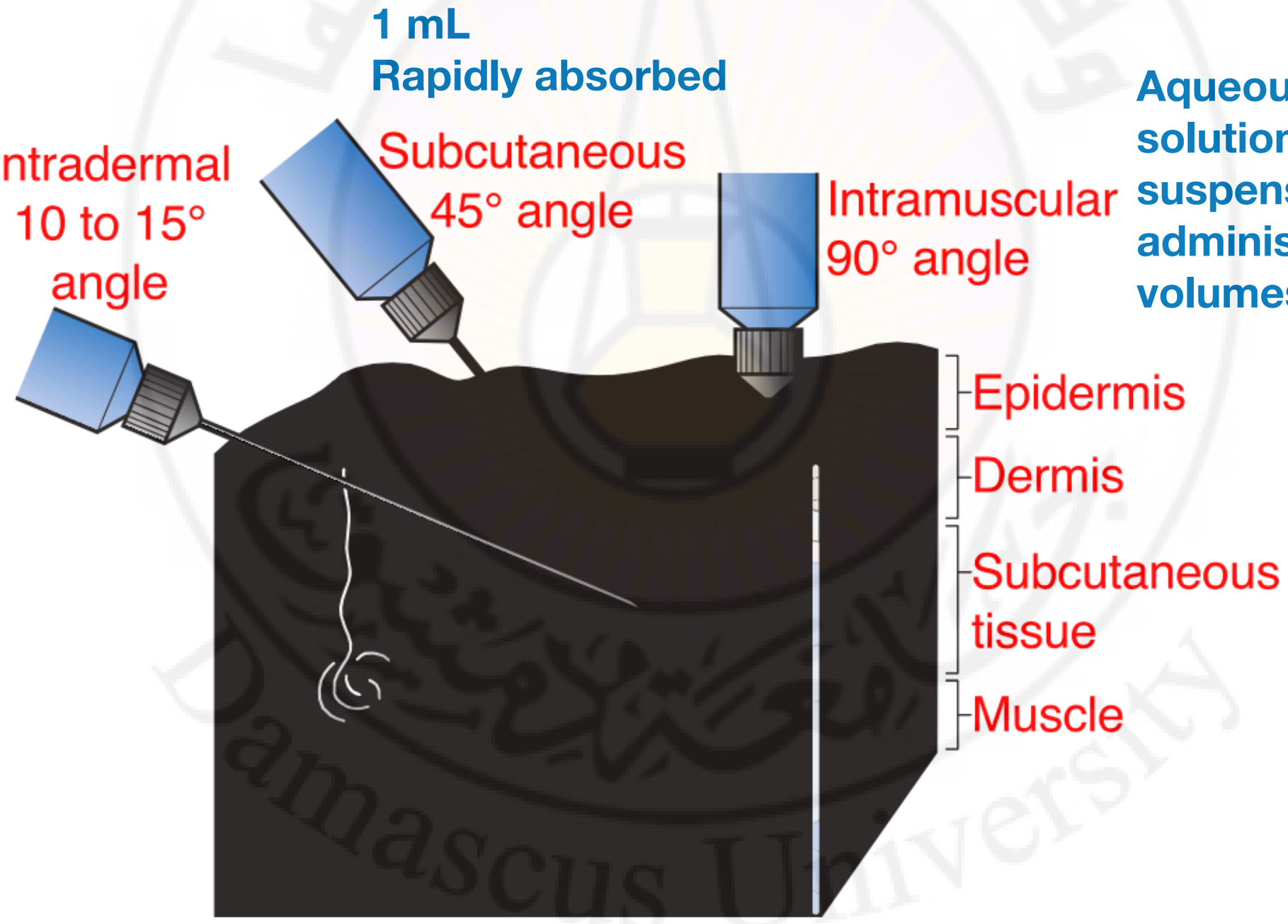
- This **rapid onset** of action for an intravenously administered drug may be critical in emergency situations.

- The release of the medicine from the injection site into the circulation can be **delayed and prolonged**

- Administration medication to the **unconscious patient** who is unable to swallow

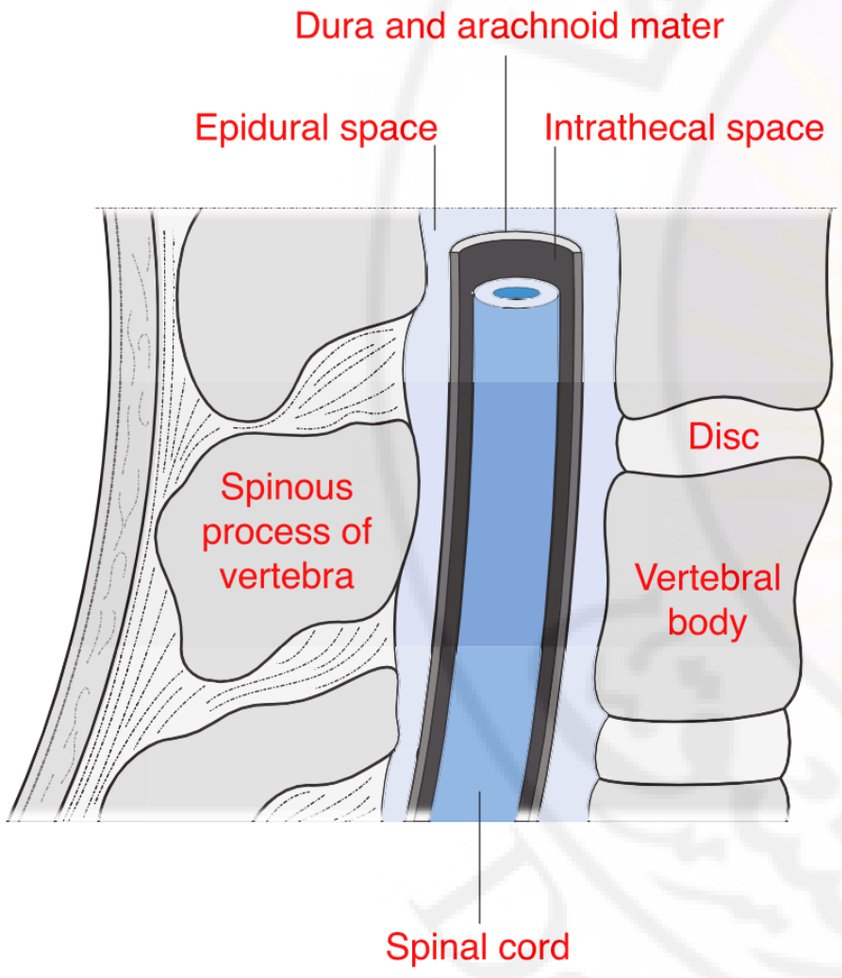
- Formulation either as water in **oil emulsions or suspensions must not be administered by the intravenous route**

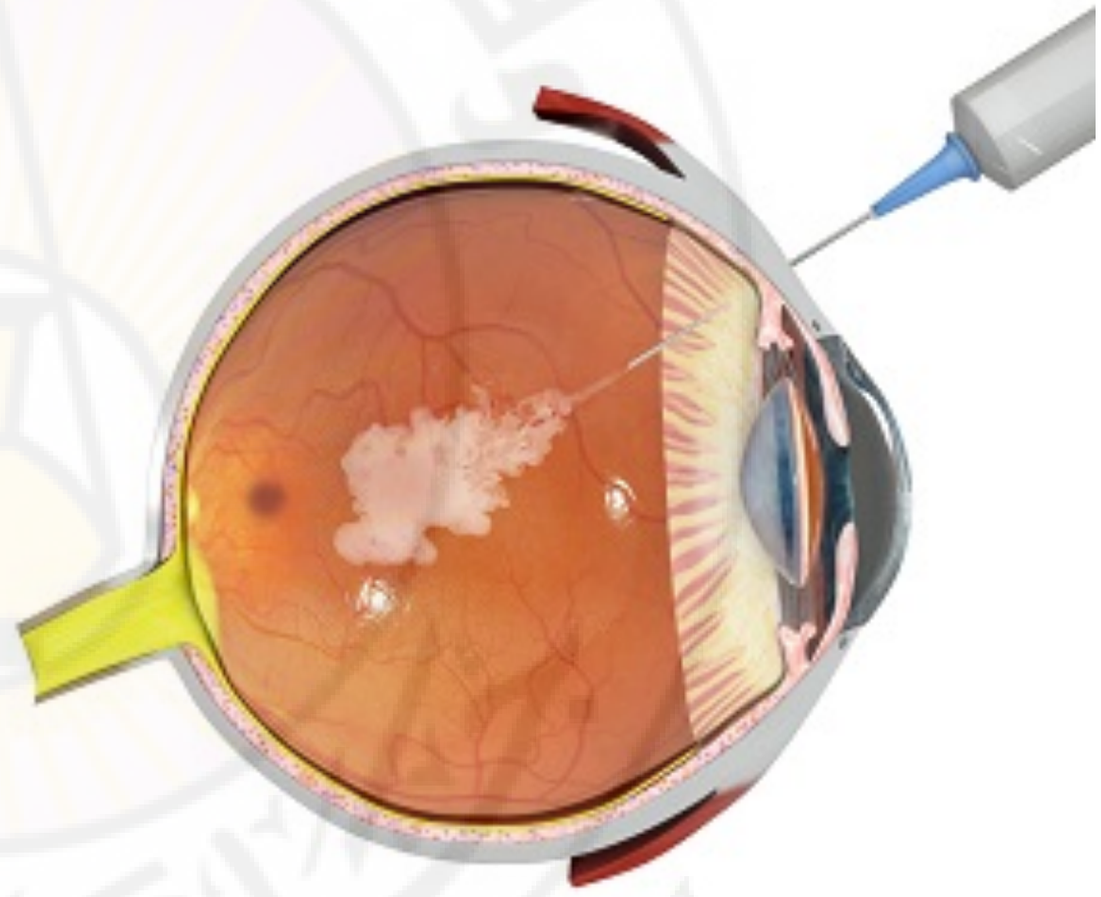
Reasons for choosing parenteral administration



Aqueous or oily solutions or suspensions can be administered in volumes of up to 4 mL

Intraspinal & intravitreal injections

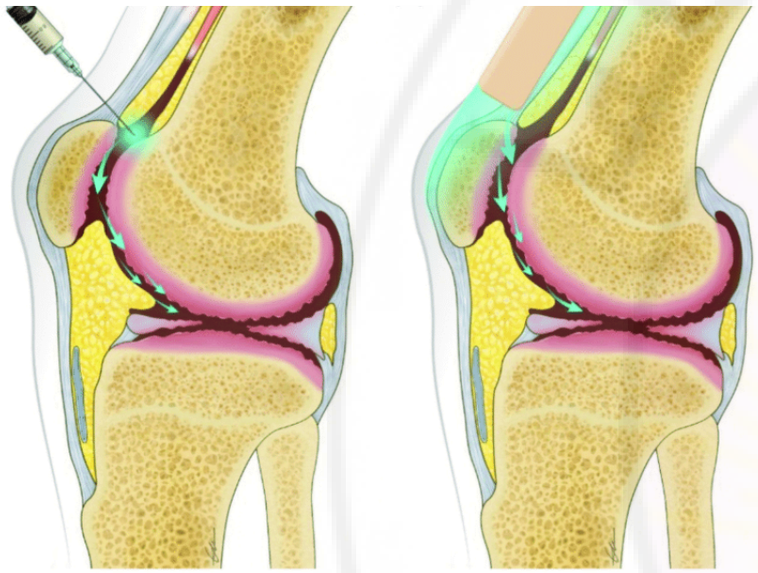




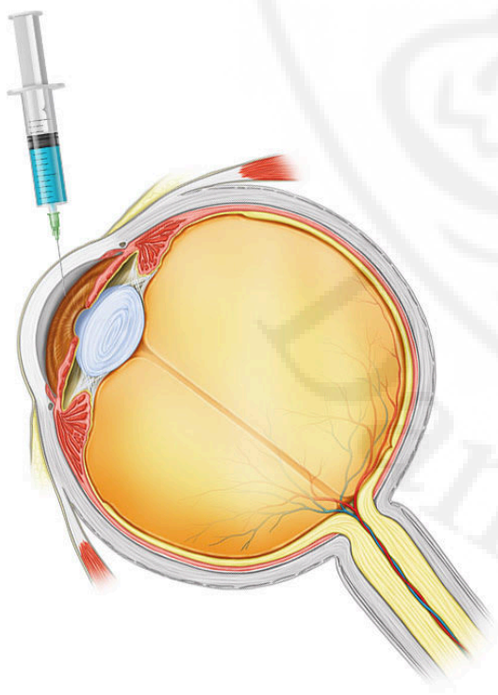
Only drugs in aqueous solution are administered by this route/ 10 mL

0.1 mL can be administered by the intravitreal route

Intra-articular injection



Aqueous solutions or suspensions can be administered by this route



Intracameral injections can be from 0.1 mL to 1 mL in volume

General requirements

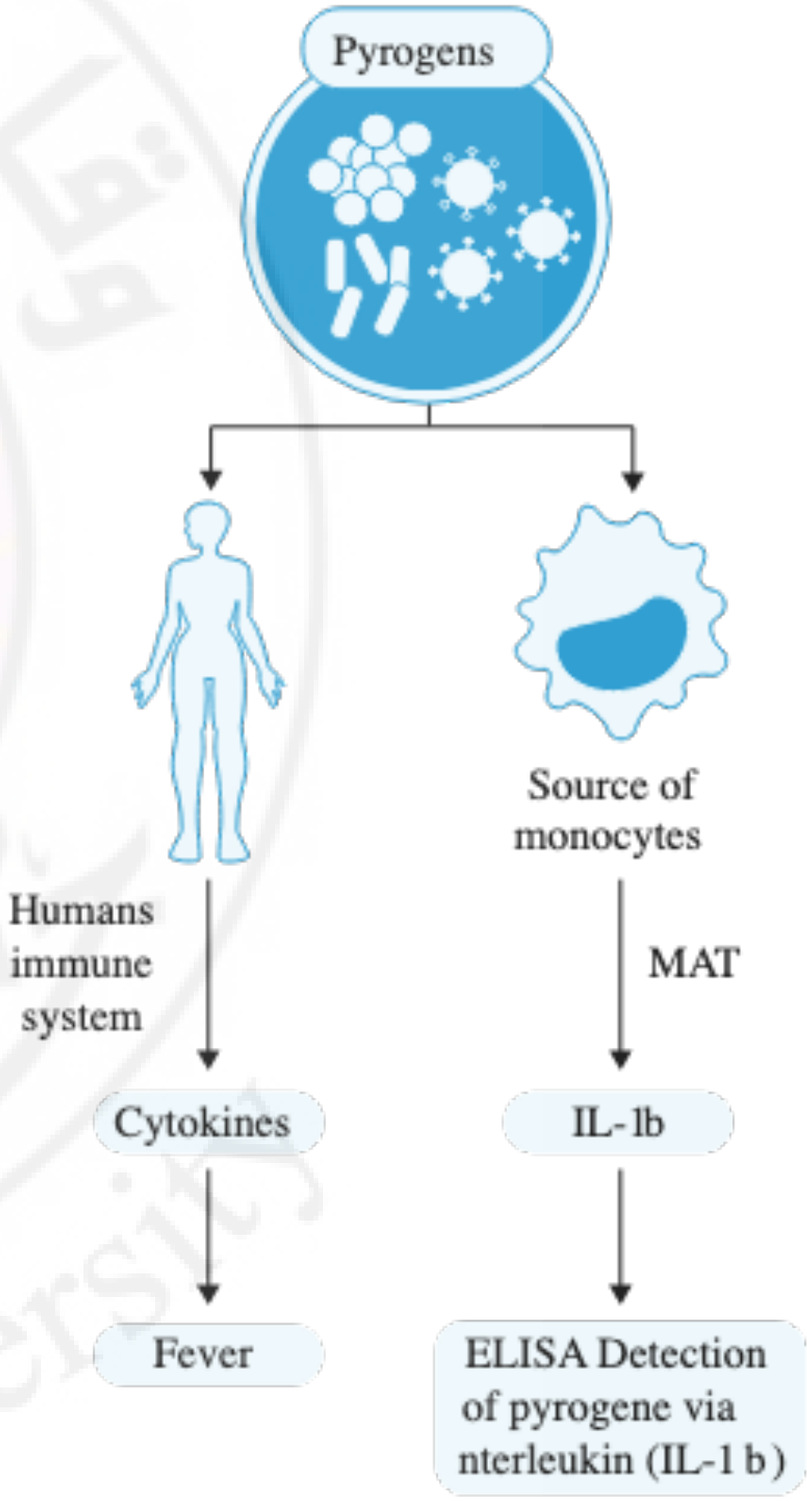
Excipients: They can be added to make the preparation **isotonic** in relation to human blood, to adjust the **pH**, to increase the **solubility** of the drug substance, to increase the **stability** of the drug substance and increase the shelf-life of the product or to act as a **preservative**.

Sterility

Containers: materials that are sufficiently transparent to allow the contents to be visually inspected for particles, prior to use. Containers can be made from glass or plastic.

General requirements

Endotoxins and **pyrogens** As well as being sterile, parenteral preparations must be practically free from endotoxins and pyrogens. These substances are bacterial products that may be released from certain types of bacteria when they are alive, or after they die. They may therefore be present in sterile products as a by-product of the sterilization process which kills the bacteria during manufacture. **When they are injected into a patient they can cause fever**



Category-specific requirements

They must be **free of visible particles** and contain only very low numbers of sub-visible particles.

Particles inadvertently injected with a medicine will travel through the venous system to the heart and from there to the lungs.

Emulsions can be injected intravenously, but here the maximum droplet size will be linked to capillary diameter. The droplet size must be controlled and is usually less than **3 µm in diameter** to prevent oil embolisms forming in the blood-stream.



Category-specific requirements

Injections can be sterile solutions, emulsions or suspensions.

Solutions for injection are **clear and free** from visible particles.

Emulsions for injection **must not show any evidence of phase separation.**

Suspensions for injection may show sediment, but if they do this must be **readily resuspended** on shaking to give a suspension that is sufficiently stable to allow a uniform dose to be withdrawn from the container.



Category-specific requirements

Preservatives must not be used when the volume to be routinely administered in a **single dose exceeds 15 mL.**

Preservatives must not be used if the product is intended to be injected in a route giving access to the **cerebrospinaluid**, or if it is injected into the **eye**.

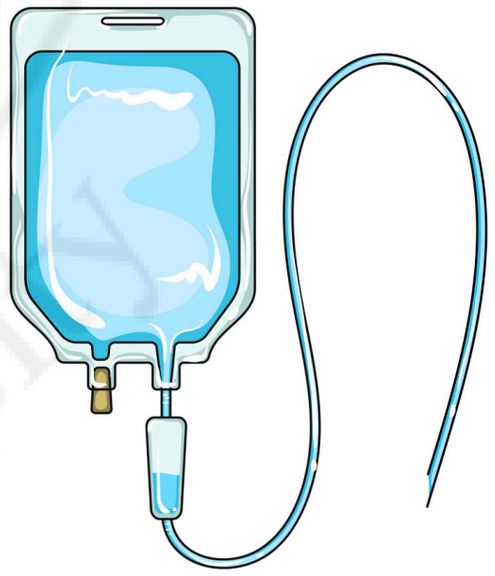
Unpreserved injections should be presented in **single-dose containers**.

Vials allow more than one dose to be withdrawn and therefore may become contaminated with **microorganisms** if used for multiple doses.

Category-specific requirements

Infusions

Infusions are sterile **aqueous solutions or emulsions** with water as the continuous phase. They are usually made **isotonic with respect to blood.** They are large volume parenteral, typically ranging in volume from **100 mL to 1000 mL,** but they may be larger. Infusions **do not contain antimicrobial preservatives.** Solutions for infusion are clear and free from visible particles. Emulsions do not show any sign of phase separation.

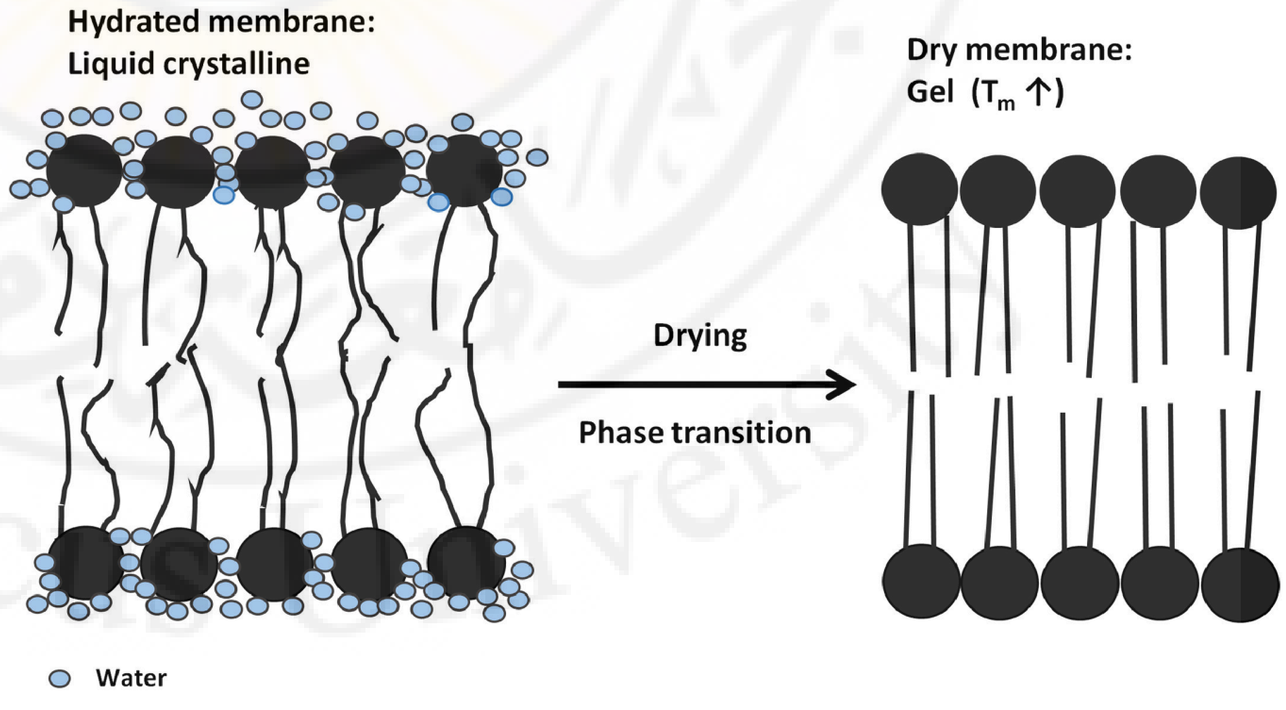


Category-specific requirements

Powders for injection or infusion

- **Freeze-drying** is often used for drug substances that are not stable in solution (e.g. degrade by hydrolysis). In this process, a solution of the drug is prepared, **sterilized by filtration and filled into the final container** (usually a vial).

- The solution is then **freeze-dried** by reducing the temperature and apply ing a vacuum, so that the water in the drug solution is **removed by sublimation**, leaving a sterile plug of the drug substance in the vial which is then closed and sealed.



Absorption from injection sites

- The **fairly rapid absorption** of aqueous injections from subcutaneous or intramuscular injection sites **depends on an unimpaired blood flow surrounding the injection site**.

- Vasoconstrictors such as **adrenaline** may be incorporated into the formulation of other drugs to **prolong** their retention at the injection site.

- Large molecules such as **proteins** and peptides and colloidal particles with molecular weights greater than **20,000 Da are absorbed by lymph** vessels rather than the capillary network at subcutaneous or intramuscular injection sites

Damascus University

Excipients

Vehicles for injections

Water for injections is a highly purified grade of water which is subject to pharmacopoeial standards with respect to production methods and purity.

Water-miscible non-aqueous solvents such as **ethanol, glycerol or propylene glycol may be added as co-solvents to improve the solubility** of a drug substance

Polyoxyethylene castor oil derivatives will solubilise hydrophobic drugs into aqueous solutions for injections

Both alpha and gamma-cyclodextrin can be used in parenteral products, but beta- cyclodextrin should not be used as it causes severe kidney damage

Excipients

Vehicles for injections

Water-insoluble drugs may be administered parenterally by dissolving the drug in a suitable oil and forming **an oil-in-water emulsion using a suitable emulsifying agent to stabilise the emulsion**

Lecithin and various sorbitan fatty acid esters have been used as emulsifying agents in parenteral products

Oils such as arachis oil or sesame oil may be chosen as a vehicle for intramuscular injections, for drug release over a prolonged period of time



Preservatives

Ethanol is effective at concentrations above 10% v/v, **glycerol** at 10–20% v/v and **propylene glycol** at 15–30% v/v.

Preservative	Typical concentration (% w/v)
Benzalkonium Chloride	0.01
Benzoic Acid	0.17
Benzyl Alcohol	1–2
Chlorobutanol	0.1–0.5
Chlorocresol	0.1
Cresol	0.15–0.3

Antioxidants

It is common practice to use pharmaceutical grade compressed nitrogen gas

Antioxidants are chemicals that have a lower oxidation potential than the drug substance and thus will react with any oxygen present in the product in preference to the drug. **Vitamin E** (alpha-tocopherol) can be used for this purpose, be used in **oil-based parenteral products** usually in the range of **0.001–0.05% v/v**. **Ascorbic acid** is used in aqueous parenteral products at a concentration of **0.01–0.1% w/v**.

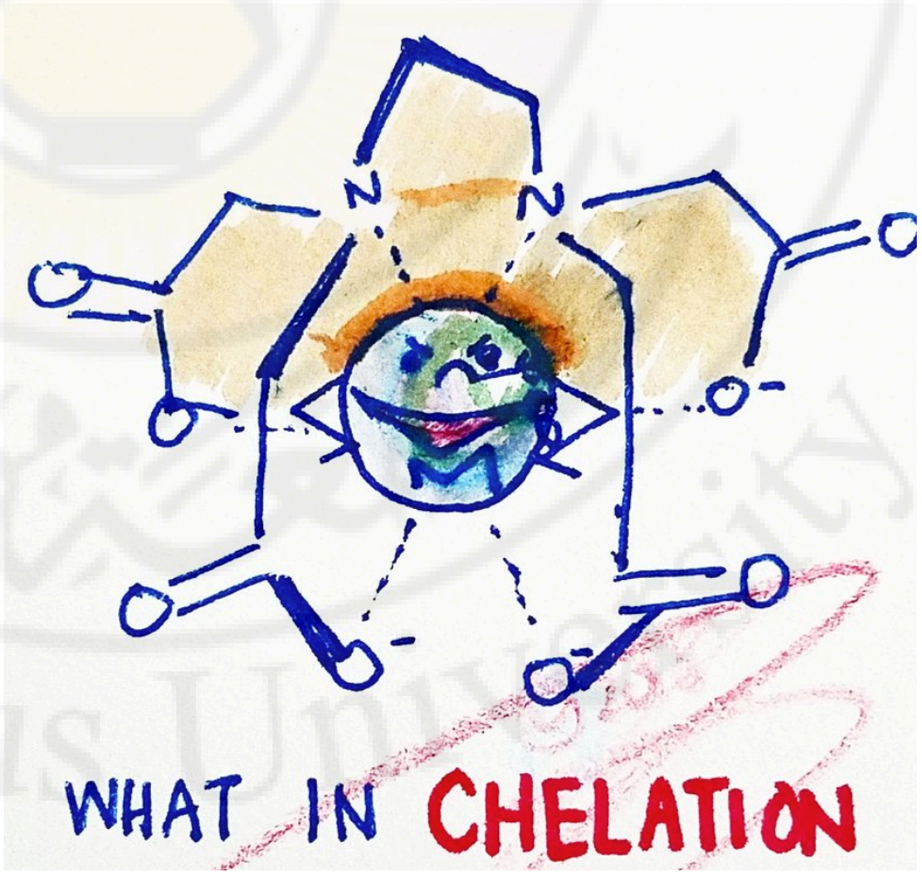
Butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT) are structurally similar antioxidants used in parenteral preparations either separately or in combination. For **intramuscular injections** they are usually used at a concentration of **0.03% w/v** and for **intravenous injections** **0.0002– 0.002%** w/v is used.

Antioxidants

The most commonly used antioxidants are the **sulphite salts**. Sodium **metabisulphite** is used at concentrations between **0.01–0.1%** w/v and also has some preservative properties. It is used as an antioxidant for **acidic** parenteral products. If the product is of **neutral pH sodium bisulphite** is used, whereas **sodium sulphite** is used as an antioxidant in **alkali parenterals.**

Antioxidants

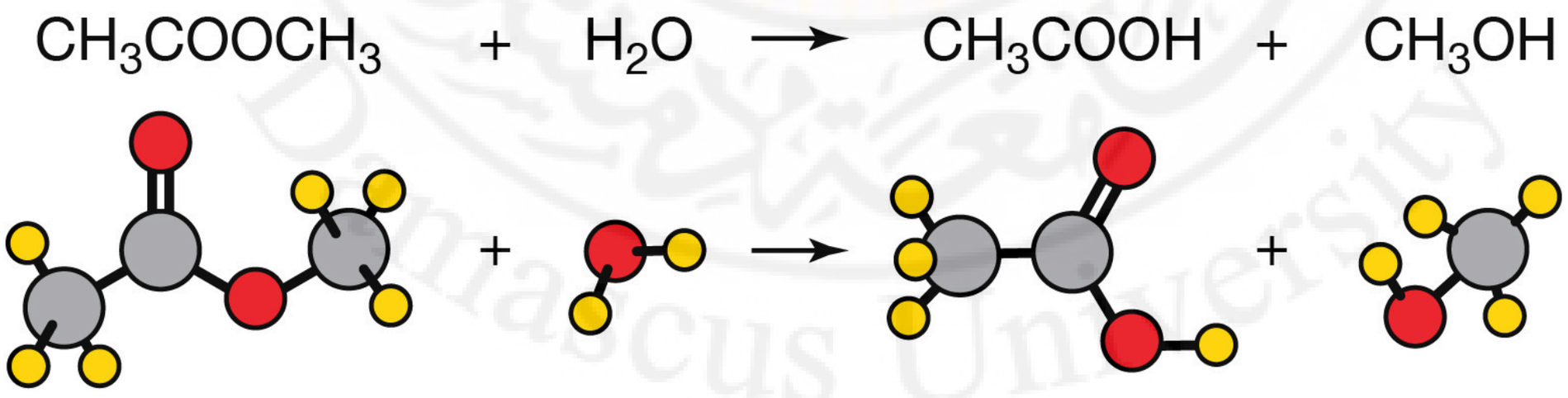
Anti- oxidant synergists reduce oxidation by removing trace levels of metal ions from the product by forming chelates with them. **Metal ions, particularly copper, iron and manganese are believed to catalyse oxidation reactions between oxygen and drug substance**, chelating agents used in parenteral products include: **citric acid** at concentrations between **0.3–2.0% w/v** and derivatives of edetic acid (ethylene diamine tetra acetic acid; **EDTA**) at concentrations between **0.0005– 0.01%** w/v. **Citric acid** can also be used to adjust the pH of formulations and edetate compounds possess preservative properties.



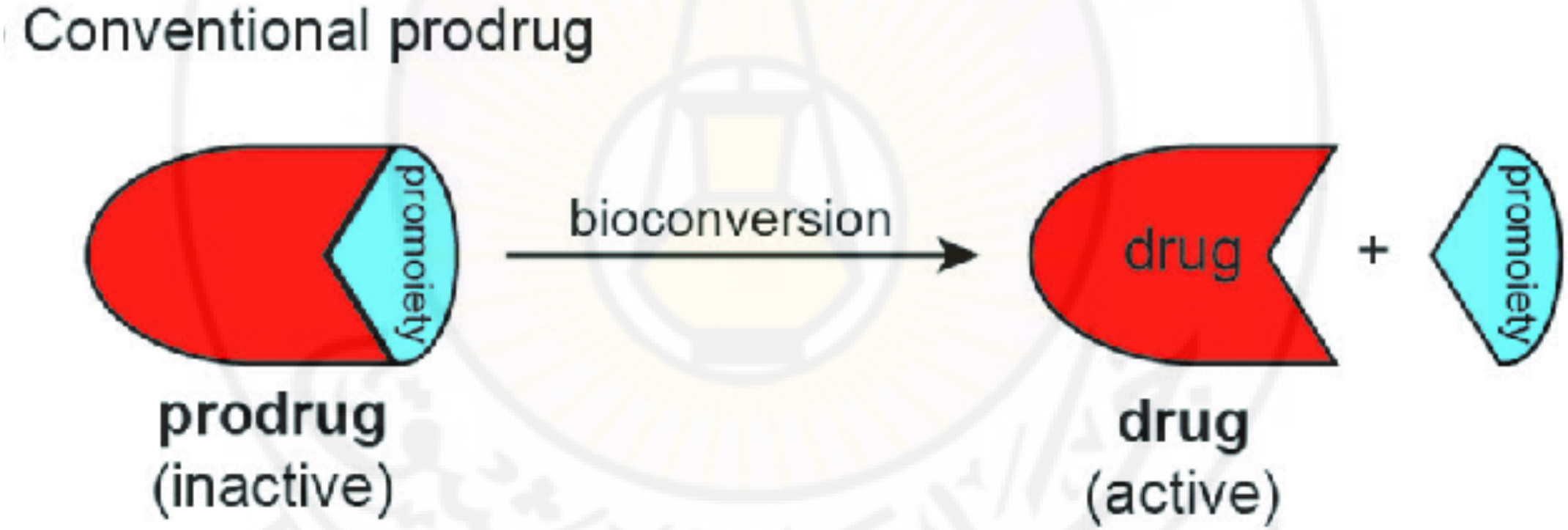
Antioxidants

If the primary mechanism of drug degradation in the product over time is **hydrolysis rather than oxidation**, then the shelf-life of the product will be improved by removal of all water from the product. Injectable products which are presented as **freeze- dried powders** are usually formulated in this manner to improve the stability of a readily hydrolysed drug substance.

Hydrolysis of ester



Improving drug solubility and absorption in topical ophthalmic preparations



4

خصائص المحضرات الحقنية

- تحدد فعالية المحضرات الحقنية **بعيار وثبات المواد الفعالة** الموجودة في المحضر الحقني.

- لا يتم تحديد العيار من المادة الفعالة في الوحدة المعطاة من المحضر الحقني بإجراء وزن دقيق للمادة الفعالة وحلها في حجم مقاس بدقة من المذيب فقط، وإنما أيضاً ب**إجراء توزيع دقيق للمحضر الناتج في الأوعية المخصصة لحفظه.**

- عند عملية توزيع المحضر الحقني في الأوعية المناسبة، يجب أن تؤخذ بالاعتبار إمكانية أخذ كامل الحجم الموصوف من الوعاء بسهولة عند استعمال المحضر. لهذا الغرض، يوزع في الأوعية **حجم يزيد على الحجم الموصوف بمقدار مناسب تختلف كميته باختلاف لزوجة المحضر الحقني الموزع،** وبسعة الأوعية المستعملة. تعطي دساتير الأدوية جداول خاصة تحدد فيها مقدار الحجم الزائد الذي يجب إضافته عند تعبئة المحضرات الحقنية في أوعيتها.

مصدر الأجزاء الغريبة

1- تلوث ناتج من المواد الأولية المستعملة ومن الأدوات المستخدمة في صنع المحضر، إذا لم يعمل على إزالة تلك الأجزاء من المحضر بالطريقة المناسبة (ترشيح). تكون الأجزاء الناتجة من هذا التلوث عادة ذات **أبعاد صغيرة**.

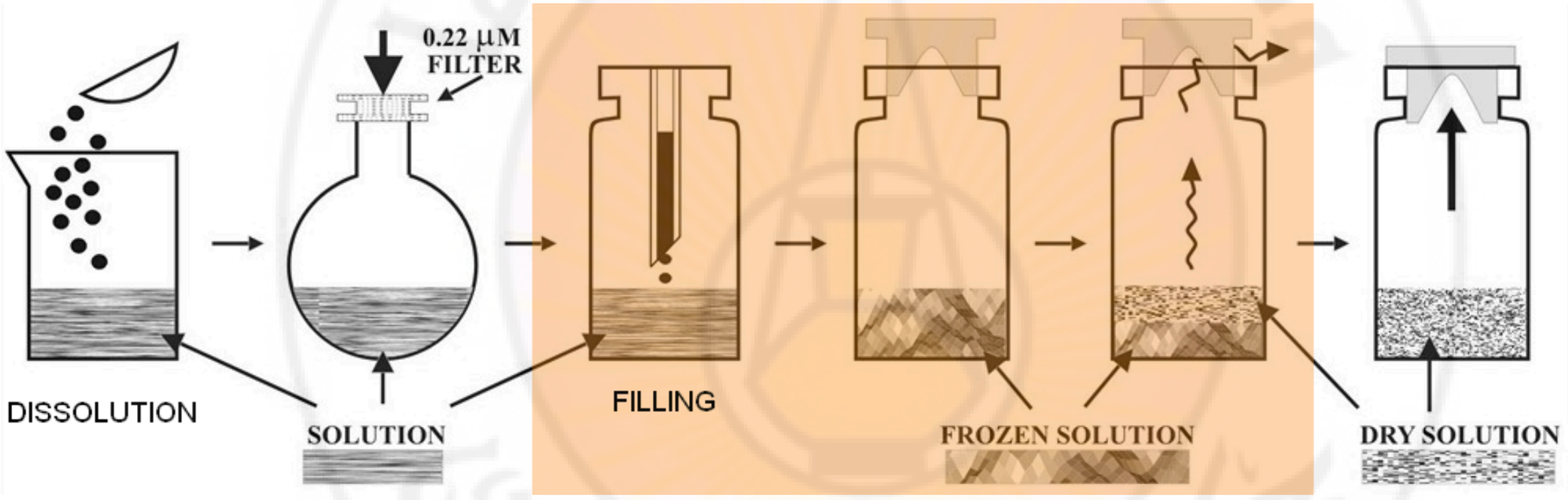
2- تلوث عرضي ناتج بخاصة من **الغبار العالق بالأوعية** أو بسطح السدادات قبل تعبئة المحضر الحقني. تكون الأجزاء الغريبة الناتجة من هذا التلوث عادة ذات **أبعاد كبيرة، ويمكن كشفها بالفحص العياني للمحضر.**

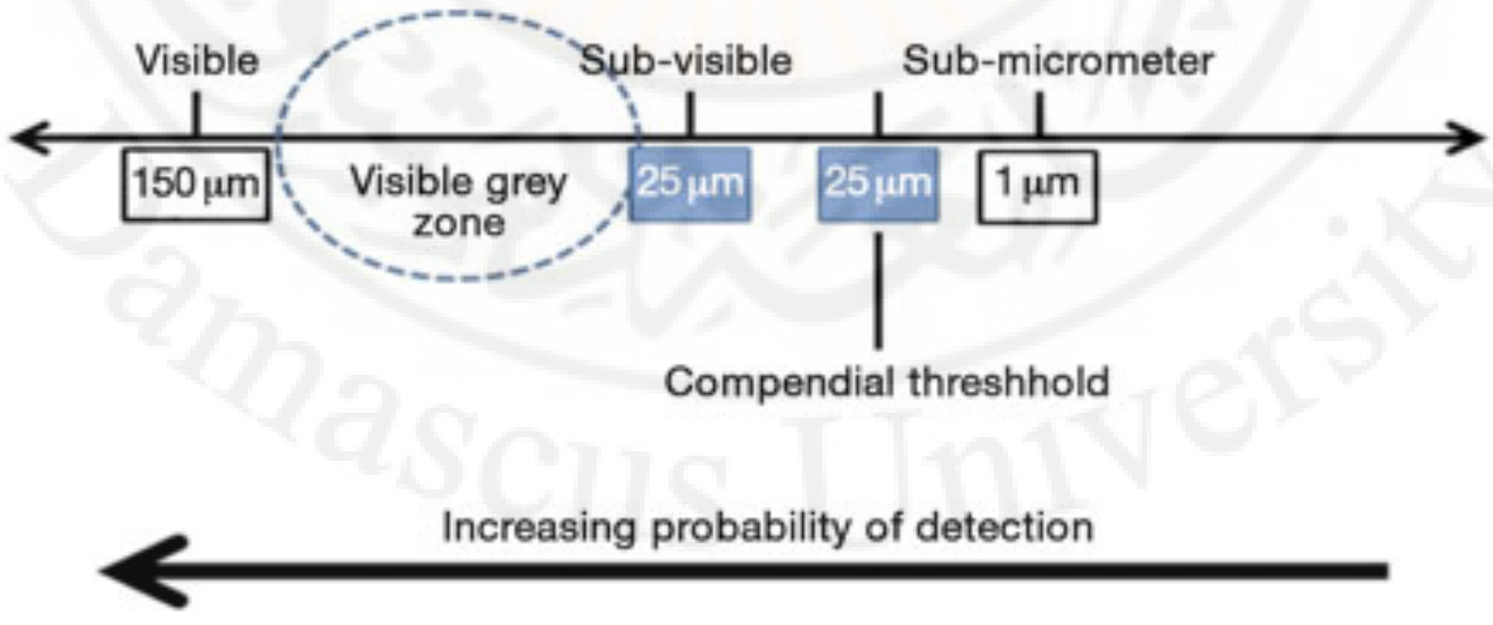
3- **أجزاء زجاجية** تنتج من صنع الحبابات أو عند فتحها لحظة استعمال المحضر، أو من التخرب الكيميائي للزجاج.

4- **أجزاء متفحمة**، تنتج من إغلاق الحبابات بالصهر أو من التعقيم.

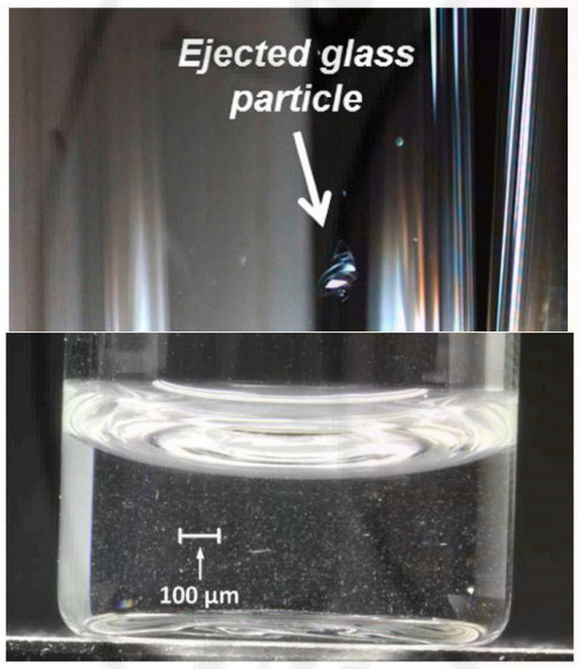
5- **ترسبات** ناتجة من التغيرات التي قد **تطرأ على المواد الدوائية** أو مختلف المواد المساعدة المستعملة.

- آثار **شحوم** ناتجة من آلات صنع الزجاج.


0.22 µM
FILTER
DISSOLUTION
SOLUTION
FILLING
FROZEN SOLUTION
DRY SOLUTION


Visible
Sub-visible
Sub-micrometer
150 µm
Visible grey zone
25 µm
25 µm
1 µm
Compendial threshhold
Increasing probability of detection

مصدر الأجزاء الغريبة











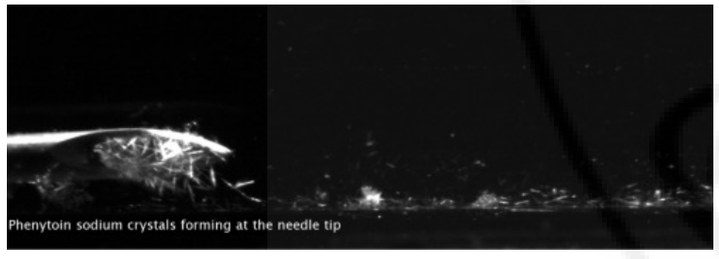


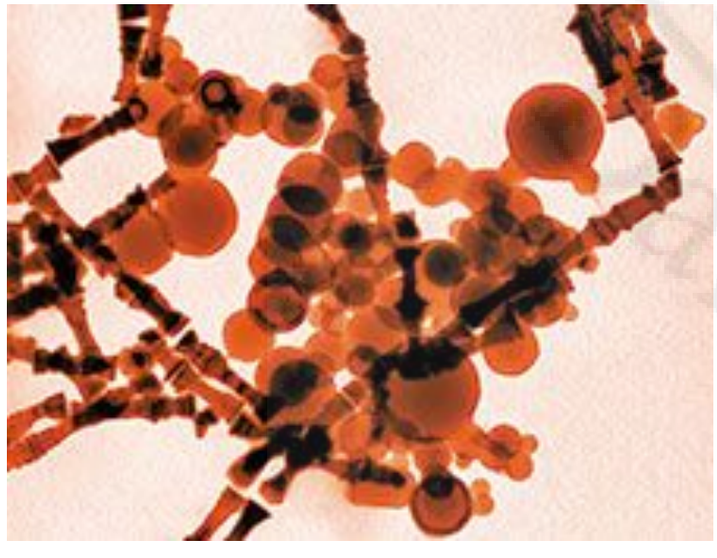


التأثيرات الحيوية للأجزاء الغريبة في المحضرات الحقنية



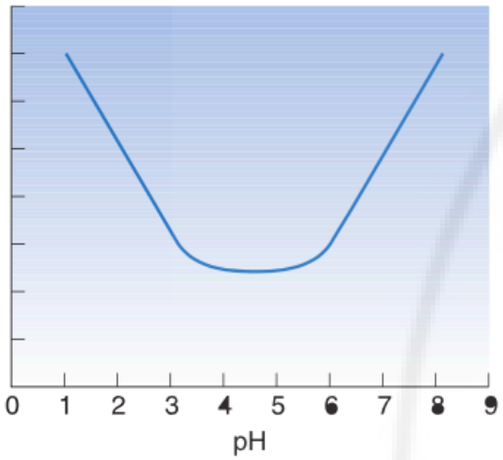




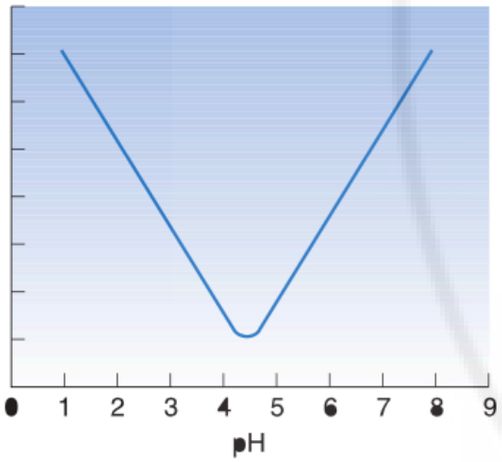


- تختلف التأثيرات الحيوية للأجزاء الغريبة الموجودة في المحضرات الحقنية باختلاف طرق إعطاء هذه المحضرات. فالأجزاء الغريبة التي توجد عرضاً في المحضرات المعطاة عن طريق تحت الجلد أو عن **طريق العضلات تتكيس** أو غالباً ما تهضم بدون أن يكون لها نتائج سيئة، إلا في الحالة التي تكون فيها هذه الأجزاء الغريبة من المواد المسرطنة.
- قد تؤدي الأجزاء الغريبة التي قد توجد في **المحضرات المعطاة عن طريق الوريد أو طريق النخاع الشوكي إلى حوادث خطرة** ناتجة من انسداد الأوعية الدموية الصغيرة بهذه الأجزاء.
- يخشى وقوع مثل هذه الحوادث بشكل خاص في حالة مشاركة عدة أدوية "**كوكتيل دوائي**" عند إعطاء محاليل التروية.

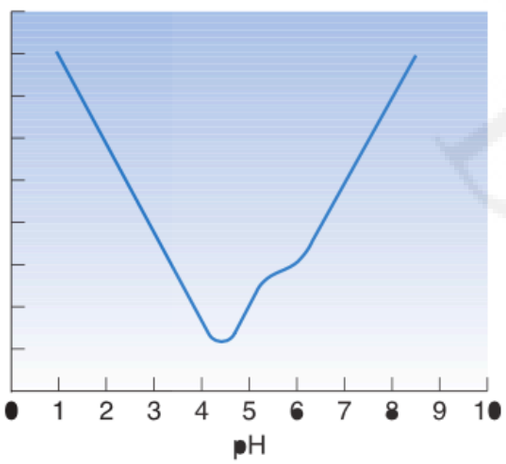
قيمة الباهاء وثبات المحضرات الحقنية



(a)



(b)



(c)

- قد تكون السبب في ترسب **مشتق اقل انحلالاً** من المادة الفعالة.
- قد تكون السبب في **تماكب المواد الفعالة ضوئياً** والتي يكون لأحد أشكالها الضوئية فقط تأثير دوائي. مثلا: تشكل 1- أدرينالين في قيمة باهاء أقل من 3.
- قد تسهل **الأكسدة الذاتية** لبعض المواد القابلة للتأكسد أو الحساسة لفعل الأكسجين كما هو الحال بالنسبة للأدرينالين وحمض الأسكوربي في قيم باهاء قريبة من الاعتدال.
- قد تسبب **حلمهة الوظائف الكيميائية** كتحول الاسترات إلى أحماض وأغوال (أتروبين، كوكائين) وتحول الأميدات إلى أحماض وأمينات (كلورامفنيكول)
- تتميز كل مادة يتأثر ثباتها بقيمة باهاء الوسط المنحلة فيه بما يسمى " **قيمة باهاء الثبات الفضلى**". آي قيمة الباهاء التي تحقق لتلك المادة أفضل شروط الثبات.

القدرة الدارئة

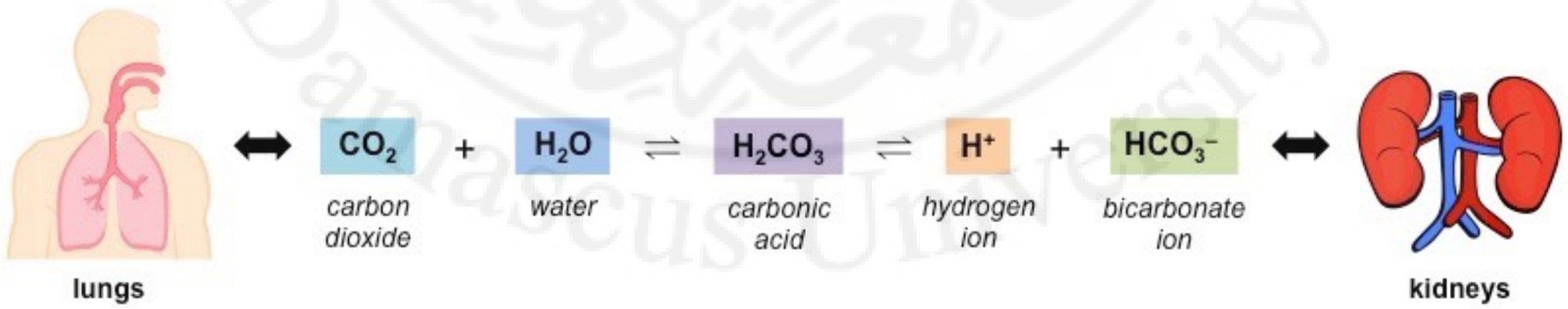
- تستطيع النسج، بفضل ما تملك من قدرة دارئة، **بسهولة جعل قيمة باهاء المحضر المحقون قريبة من "القيمة الفيزيولوجية"** إذا كان هذا المحضر **لا يحتوي** على دارئة.

- أما في حال المحضرات **الحاوية على دارئة**، فإن وجود الدارئة فيها **يعيق أو يؤخر** من عمل القدرة الدارئة للنسج في جعل قيمة باهاء المحضر المحقون قريبة من الاعتدال. فإن الألم الناتج بسبب اختلاف قيمة باهاء المحضر عن القيمة الفيزيولوجية يدوم لفترة أطول كما يزداد احتمال إصابة النسج التي تكون بتماس مع هذا المحضر.
- نتيجة لذلك من الأفضل أن يخصص استعمال المحاليل الدارئة في الحالات التي تكون فيها **قيمة باهاء الثبات الفضلى للمادة الفعالة قريبة ما أمكن من الاعتدال**

pH adjustment and buffers

- The physiological pH of plasma and extracellular fluid is **7.4;** therefore ideally all injectable products should be formulated to this pH value.

- The pH chosen for a parenteral product is likely to be a compromise between the requirements for **stability, solubility and physiological compatibility**. Injectable products should have a pH value between **3.0 and 9.0** prior to administration. pH values above or below this range are too corrosive and will cause tissue damage at the site of injection. The pH of a parenteral formulation can be adjusted using acidifying or alkalising agents. **Acidifying agents include hydrochloric, citric and sulphuric acids. Alkalising agents include sodium bicarbonate, sodium citrate and sodium hydroxide.**



pH & Tonicity adjustment and buffers

- Changes in pH may arise due to interactions between an ingredient in the formulation and the container, or from changes in storage temperature. **Buffer** ingredients commonly used in parenteral products include **citric acid, sodium citrate, sodium acetate, sodium lactate and mono- and dibasic sodium phosphate**.

- Hypotonic injection solutions are made isotonic by the addition of **sodium chloride, dextrose or mannitol**. Hypertonic injection solutions must be made isotonic by dilution prior to administration.

التعقيم

- التعقيم بالحرارة الجافة: لمدة لا تقل عن **ساعة ونصف** وفي درجات حرارة تتراوح بين **160°** و**180°** تعقم بهذه الطريقة الأوعية الزجاجية المخصصة لاحتواء المحضرات الحقنية المحضرة بطريقة عقيمة، وكذلك مختلف الأدوات الزجاجية والمعدنية والبورسلين.

- التعقيم في جو مشبع ببخار الماء تحت الضغط: لمدة **30 دقيقة وبدرجة حرارة 120°م.**

- التعقيم بالتسخين في تيار من بخار الماء: **بدرجة حرارة 100°م لمدة ساعة واحدة**. يمكن أن تستخدم هذه الطريقة في تعقيم الملحقات المطاطية والأدوات الزجاجية والبورسلين وكذلك محاليل بعض المواد كحمض الأسكوربي وأملاح الكينين

التعقيم

- التعقيم بالتسخين المتقطع أو التندلة: ويتم بتسخين المحضر **لمدة ساعة واحدة بدرجة حرارة 80°م**، حيث تكرر هذه العملية ثلاث مرات خلال ثلاثة أيام متتالية (مرة واحدة في كل يوم). تحفظ المحضرات **بين فترات التسخين** في درجة الحرارة **30°م**. على الرغم من **قلة فعالية هذه الطريقة في التعقيم** فهي تستعمل أحياناً في حالة المواد التي **تتأثر** بدرجات الحرارة المرتفعة.

- التعقيم **بالحرارة بوجود مادة قاتلة للجراثيم**: **لا يمكن** إتباع هذه الطريقة في تعقيم المحضرات **المعدة للحقن في الوريد إذا كان المقدار المحقون منها لمرة واحدة يزيد على 15 مل**. كما لا يمكن إتباعها في تعقيم المحضرات المعدة للحقن في **النخاع الشوكي أو السحايا.**

التعقيم

Table 16.1 Time temperature combinations used for moist and dry heat sterilization

Process	Minimum temperature (°C)	Minimum holding period (minutes)
Steam sterilization (autoclaving)	115	30
	121	15
	126	10
	134	3
Dry heat	140	180
	150	150
	160	120
	170	60
	180	30

Damascus University

خلو المحضرات الحقنية من مولدات الحرارة Pyrogens

- يجب أن تكون المحضرات الحقنية، وعلى الأخص المحضرات التي تعطى بمقادير كبيرة **(أكثر من 10 مل)**، خالية من مولدات الحرارة.

- مولدات الحرارة عبارة عن ذيفانات تنتجها أنواع كثيرة من الجراثيم. حيث يسبب وجودها في المحضرات الحقنية، ولو بمقادير ضئيلة جداً، **ارتفاعاً مفاجئاً في درجة الحرارة** عند إدخال هذه المحضرات إلى الجسم عن إحدى طرق الحقن المختلفة.

- تقاوم مولدات الحرارة بعامة شروط التعقيم في الصاد الموصد إلا أنها **تتخرب بالحرارة الجافة المرتفعة (180 - 200م)** وهي تجتاز أغلب المراشح وتمتز من قبل بعض المواد.

- يعود وجود مولدات الحرارة في المحضرات الحقنية إلى ثلاثة مصادر أساسية : **الماء، والمواد المنحلة، والأدوات** والملحقات المستعملة في التحضير أو التعبئة.

الزيوت النباتية

- تستعمل الزيوت النباتية بكثرة كمذيبات في صنع المحضرات الحقنية للمواد المنحلة في الدسم والمعطاة عن طريق العضلات لأن سميتها خفيفة جداً.
- مع ذلك من المناسب الإشارة إلى أن بعض المرضى يبدون **تحسساً** تجاه أنواع معينة من الزيوت. كما يمكن أن تكون الحقن الزيتية في بعض الأحيان سبباً في حدوث مختلف أعراض **عدم التحمل** (تكيس، أورام حبيبية).
- من الزيوت النباتية نذكر: زيت الذرة، زيت القطن، زيت الفول السوداني، زيت السمسم، زيت الزيتون، زيت اللوز
- عبارة عن **غليسريدات أحماض دسمة غير مشبعة**، سيالة في الدرجة العادية من الحرارة، معتدلة ومعقمة.
- تكون الزيوت عادة **سهلة التأكسد**، لذلك يجب أن تحفظ في مكان بارد بمعزل عن الضوء ويمكن أن يضاف إليها، لتسهيل حفظها، بعض مضادات الأكسدة **كالهيدروكينون والتوكوفيرول وغالات البروبيل.**

استرات الأحماض الدسمة

- من استرات الأحماض الدسمة نذكر بخاصة **زيتات الاثيل وميريستات الإيزوبروبيل**.
- تتصف زيتات الاثيل بخصائص مشابهة جداً لخصائص الزيوت النباتية وتمتاز عنها بأنها **أقل لزوجة** وبالآتي أفضل امتصاصاً إلا أنها **سهلة التأكسد** ويفضل تعقيمها بوجود غاز خامل.
- **ميريستات الإيزوبروبيل** فتمتاز عن الزيوت النباتية وزيتات الاثيل بكونها **مقاومة للتأكسد** كما أن سميتها خفيفة، **وليس لها** تأثيرات مخرشة أو مسببة للحساسية.

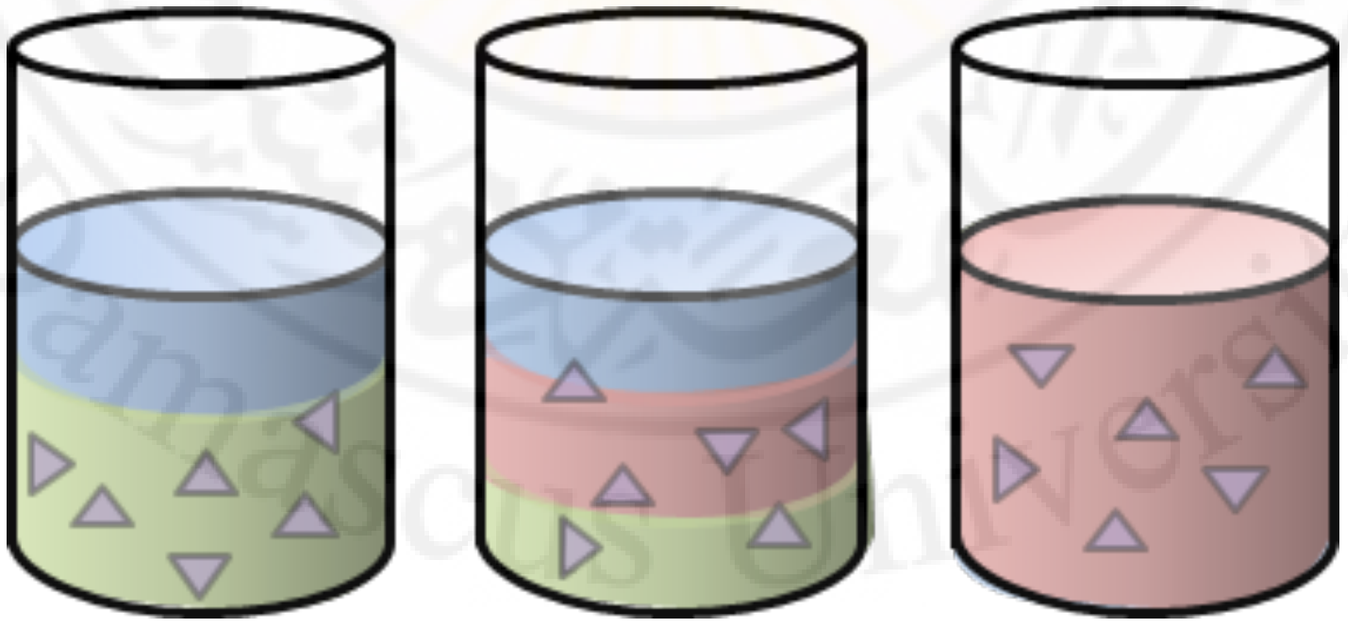


المواد المساعدة المستعملة في المحضرات الحقنية

- المذيبات المشاركة Co-solvents.
- المواد المنحازة للماء Hydrotropes.
- المواد الفعالة سطحياً Tensio-actifs.
- المواد التي تشكل معقدات Complexants.

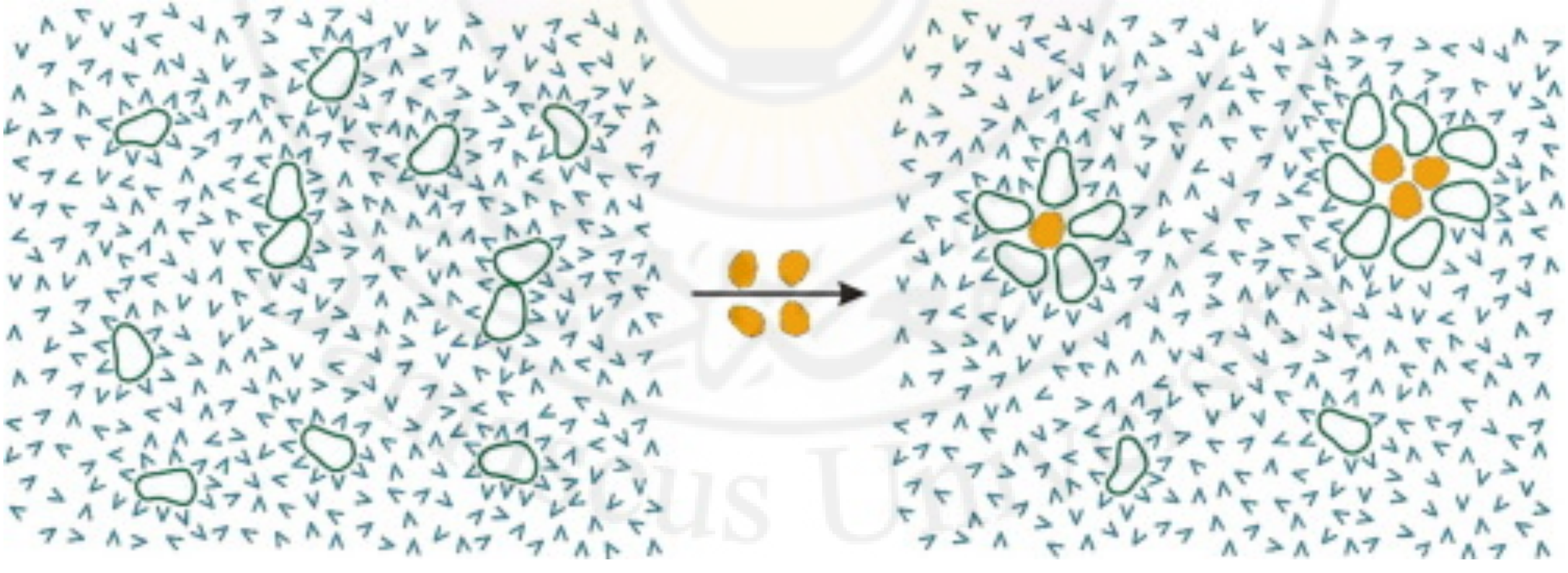
- المذيبات المشاركة Co-solvents

- يمكن تفسير ذلك جزئياً بنظرية الخصائص الحالة الإضافية التي تفترض أن درجة انحلال مادة ما في مزيج معين من المذيبات **تساوي مجموع درجات انحلال** تلك المادة في كل مذيب.
- لا تكون هذه النظرية صحيحة دائماً من الناحية العملية، لأن درجة انحلال مادة ما في مزيج معين من المذيبات تختلف غالباً عن درجة الانحلال **النظرية**.



المواد المنحازة للماء Hydrotropes

- تزداد درجة انحلال بعض المواد قليلة الانحلال في الماء بإضافة بعض المركبات الأخرى بتراكيز كبيرة نسبياً. تسمى هذه الطريقة بطريقة الانحياز للماء.
- تنتج ظاهرة الانحياز للماء من **التآثر بين المجموعات المحبة للماء والمجموعات المحبة للدسم** في جزيئات المركبات الموجودة في المزيج. هذا النوع من التآثر يسمى تآثر ثنائي القطب.

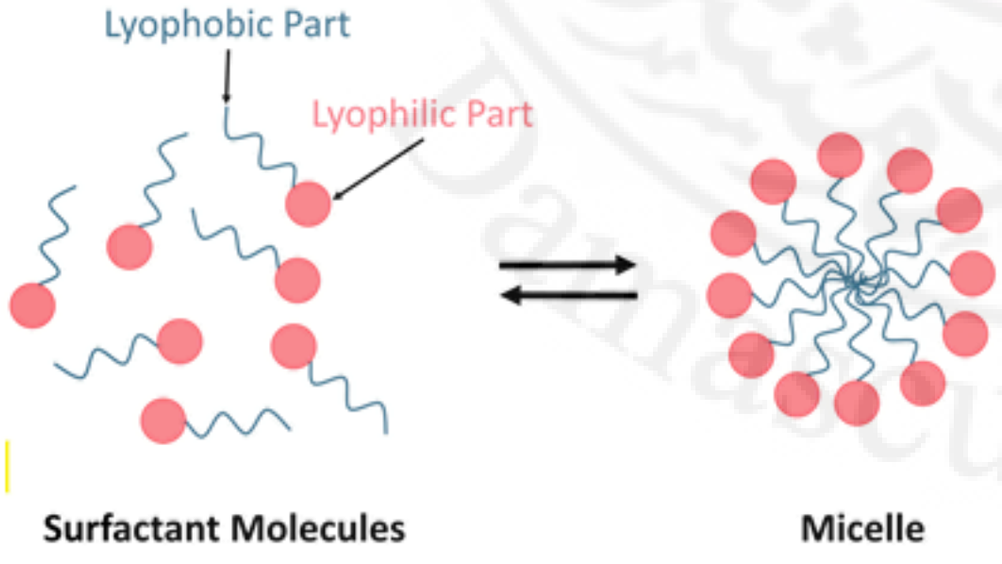


المواد الفعالة سطحياً

- تشترك المواد الفعالة سطحياً بخاصة تشكيل **مذيلات** في محاليلها المائية عندما تكون بتركيز أعلى من التركيز المذيلي الحرج. حيث يساعد **القسم المركزي** لهذه المذيلات، ذو الطبيعة **المحبة للدسم**، على حل بعض المواد غير المنحلة في الماء وإعطاء **محاليل رائقة (حل كاذب)**.

- مركبات **التوين 20، 40، 60، 80**، المستعملة خاصة لزيادة درجة انحلال **البروجسترون والتستوسترون**.

- المركبات المسماة **كريموفور Cremophor EL** وهي عبارة عن زيت الخروع مع بولي ايثيلين غليكول، وتستعمل لزيادة درجة انحلال **الفيتامينات** المنحلة في الدسم.



المواد التي تشكل معقدات

- تساعد بعض المركبات على زيادة درجة انحلال بعض المواد الفعالة بتشكيلها معقدات مع هذه المواد الفعالة تكون اكثر انحلالاً في الماء من المادة الفعالة نفسها.
- من المواد المساعدة التي تشكل معقدات منحلة نذكر:
- **جاوات الصوديوم وصفصافات الصوديوم** في حالة الكافئين.
- **دي ميثيل أستاميد أو ميثيل بيروليدون** في حالة الاوكسي تتراسيكلين، والتتراسيكلين.
- **عديد اثيلين غليكول** في حالة حمض الصفصاف، وحمض خليل الصفصاف، وحمض ميتا أو بارا هيدروكسي بنزوئيك، وحمض بارا أمينوبنزوئيك، والسلفاتيازول، والكلورامفنيكول، والفينوباربيتال.

Suspending agents

- A water soluble cellulose derivative such as **methylcellulose** can be used in **intramuscular** and **intra-articular injectable suspensions**.

- **Povidone** has been used in the past for this purpose, but safety concerns about this compound when injected intra- muscularly have led to it **falling out of favour**. A suitable non-ionic injectable surfactant such as a **polysorbate** may also be included in a suspension formulation to aid the uniform dispersion of the suspended drug substance.

الخصائص العامة للمواد الحافظة المستعملة في المحضرات الحقنية

- عدم **تنافر** المادة الحافظة مع أي مادة داخلة في تركيب المحضر: ترسب المادة الحافظة بشكل غير منحل وبالآتي غير فعال أو بتشكيل معقدات غير فعالة مع بعض المواد الموجودة في المحضر، خاصة المواد ذات الجزيئات الضخمة.

- يجب أن تكون المادة الحافظة المستعملة فعالة في قيمة باهاء المحضر المراد حفظه من التلوث. أي **أن تكون في تلك القيمة من الباهاء بشكلها غير المتشرد** وهو الشكل الفعال من المادة الحافظة. لذلك تكون المواد الحافظة المستعملة في الوسط الحامض (قيمة باهاء من 5 إلى 6 تقريباً)، من زمرة الأحماض والفينولات أما في الوسط القريب من الاعتدال أو القلوي الخفيف، فتستعمل المركبات العضوية الزئبقية ذات الشحنة الموجبة (أملاح فنيل الزئبق)، ومشتقات الآمونيوم الرباعية، والمشتقات الأساسية الأخرى كـ الكلورهيكسيدين مثلاً.

- يجب **ألا تكون** المادة الحافظة **ممتزة** من قبل المواد التي تكون بتماس معها، خاصة السدادات المطاطية والمواد اللدنة.

المواد الحافظة المستعملة في المحضرات الحقنية

الفينول

يستعمل الفينول بتراكيز تصل إلى 0.5 % في حفظ المحضرات الحقنية التي لا يتم تعقيمها بالحرارة. يكون الفينول أكثر فعالية في **الوسط الحامض** من الوسط القلوي وامتزازه من قبل المواد المطاطية لا **يكون بكميات كبيرة جداً.**

الكريزول

يستعمل الكريزول (ميتا كريزول) بتراكيز تصل إلى 0.3 %. **تمتز** تلك المواد بسهولة من قبل المواد المطاطية واللدنة.

الكلوربوتانول

يستعمل بتراكيز تصل إلى 0.5 %. تتميز تلك المادة بأن تنافراتها قليلة، إلا أنها **تتخرب بتأثير الحرارة خاصة في وسط معتدل أو قلوي. كما أنها سهلة الامتزاز** من قبل المواد المطاطية. يستعمل الكلوربوتانول كعامل حافظ وحده أو بالمشاركة مع **الغول البنزيلي** بتركيز 0.5 % من كل منهما.

5

Containers

Ampoules

- Ampoules are used for single use, **unpreserved** products. Glass ampoules range in size typically from **1 mL up to 10 mL** in volume, though larger sizes are available. The glass chosen is referred to as **Type I** or **borosilicate glass** which is **less alkaline** than the usual glass used for beverages and other purposes.

- Plastic ampoules are also much more robust than glass ampoules.

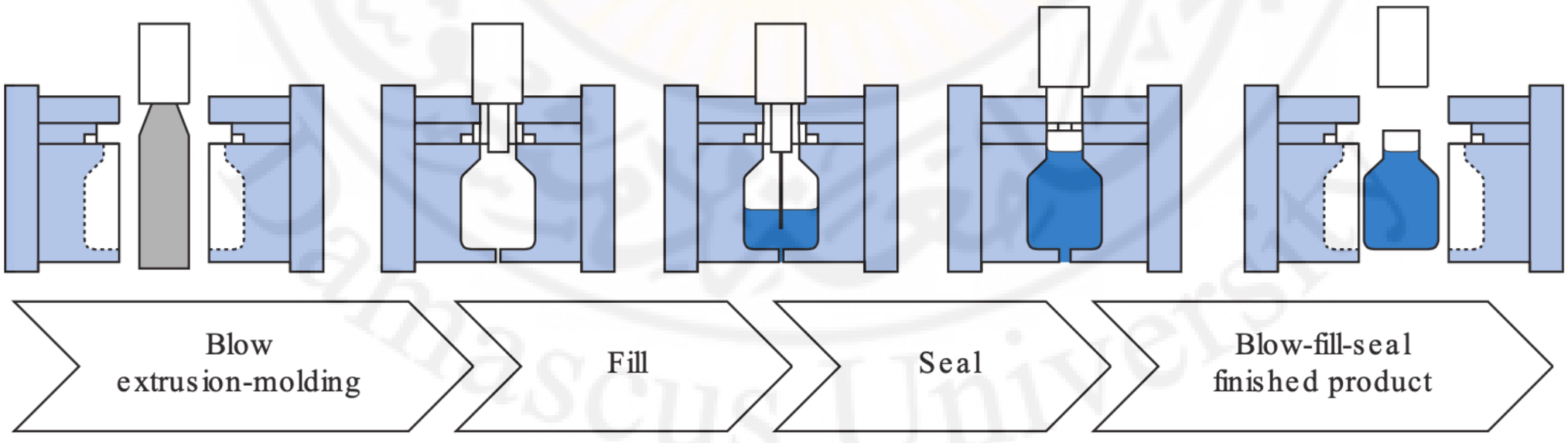
- **Disadvantages** are that this is a more costly process, and is only suitable for drug products formulated as **simple solutions** (for instance freeze-drying processes **cannot be undertaken using plastic ampoules**).



Containers

Vials

Vials are containers usually made of **Type I borosilicate** glass with a reusable **synthetic rubber closure**. Vials have advantages as containers as they permit multiple withdrawals and are made in sizes usually ranging from **5 mL to 100 mL**. Vials are sealed with a **bromobutyl or chlorobutyl** synthetic rubber closure held in place by an aluminium seal crimped around the neck of the glass vial.



Containers

Infusion bags and bottles

These products range in size from **100 mL up to 1000 mL**, though larger sizes **(e.g. 3000 mL)** can be used, particularly for parenteral nutrition products.

Collapsible bag presentations are the most common form of container. They are manufactured from **PVC** or more increasingly **polyolefin** plastic

Containers

The main advantage of collapsible bags is that they collapse under atmospheric pressure as the contents are removed from them, therefore they do **not require an air inlet system to equilibrate air pressure between the outside and inside of the container**, as do rigid glass bottles. The main disadvantage of PVC bags is that drugs may become **adsorbed onto the plastic (e.g. insulin)** or react with the plastic (e.g. etoposide). Additionally, components can **leach out of the plastic such as monomers and phthalate plasticizers** which may be toxic in long-term exposure.

Polyolefin is much less reactive and is now replacing PVC for this reason in infusion bags.

الأوعية المستعملة في تعبئة المحضرات الحقنية

1- يجب أن تتمتع بمقاومة فيزيائية كافية، خاصة فيما يتعلق بمقاومتها **للحرارة** (حرارة التعقيم) ومقاومتها للصدمات.

2- يجب أن تكون **غير نفوذة** لمكونات المحضرات الحاوية عليها، خاصة بالنسبة للسوائل، وذلك لتجنب تركيز المادة الفعالة خلال مدة حفظها بصورة تشكل خطراً على آخذها.

3- يجب أن تحمي المادة الدوائية من **العوامل الخارجية** التي يمكن أن تؤثر فيها وتخربها خلال مدة حفظها.

4- يجب أن **تكون غير فعالة** تجاه المحضرات التي تحويها، أو **امتزاز بعض مكونات** المحضرات من قبل الأوعية أو بعض ملحقاتها.

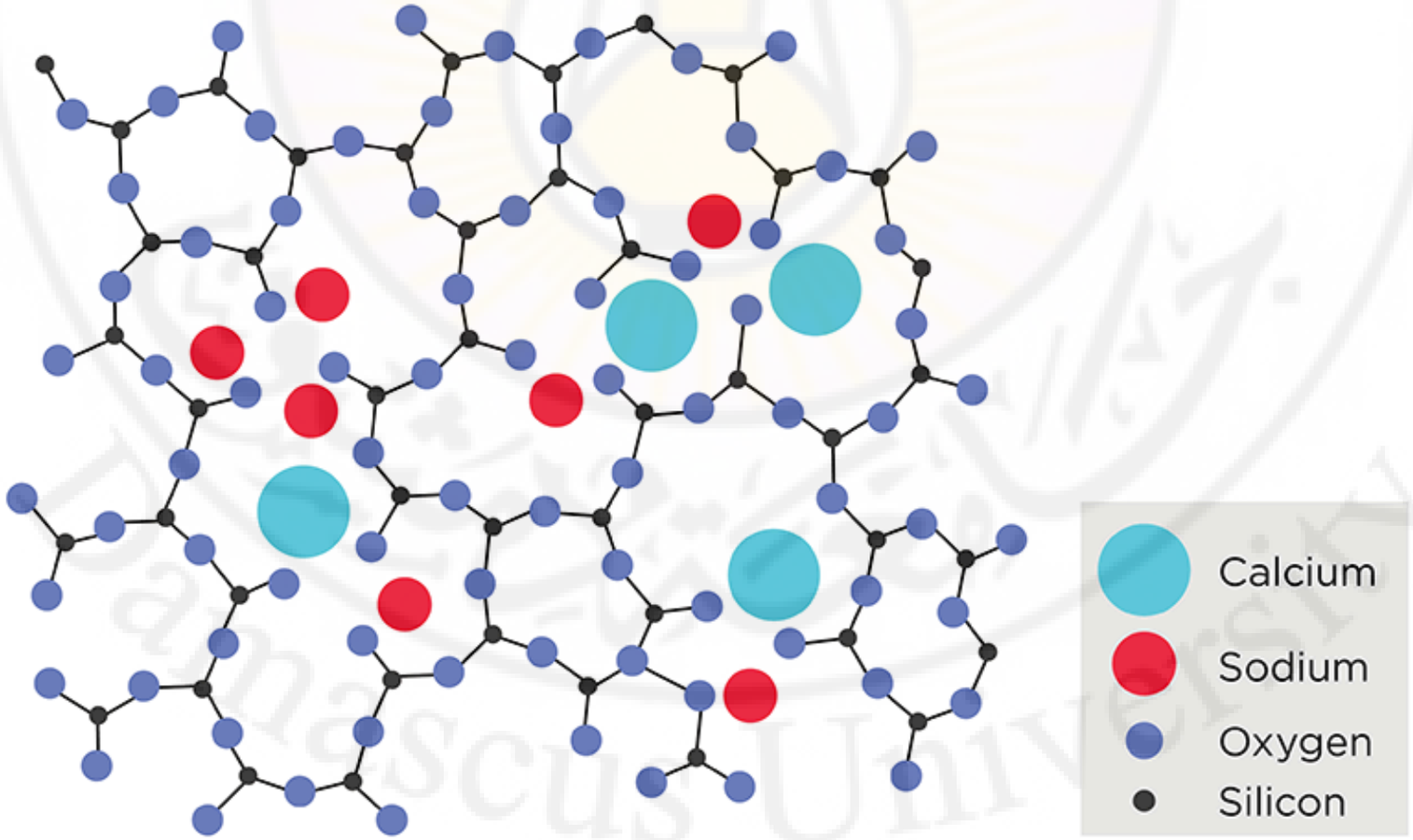
5- يجب أن تكون ملائمة **لتوزيع** المحضرات الحقنية فيها **ولأخذ** هذه المحضرات منها عند استعمالها.

6- يجب أن تكون **خالية من كل سُمِّيَّة**، كما يجب ألا تترك للمحضرات الحاوية عليها أي مادة سامة.

بنية الزجاج وتركيبه

الزجاج عبارة عي **سيليكات معقدة للصوديوم والكلسيوم**

للزجاج بنية وصفية تتكون بصورة رئيسية من SiO4 بشكل رباعي الوجوه يكون فيه السيليسيوم في المركز، وتنتمي ذرات الأكسجين إلى **اثنين من رباعي الوجوه**.



أصناف الزجاج

- الزجاج من **الصنف الأول I** (الزجاج المعتدل)، عبارة عن زجاج بوريكي - سيليسي يتميز باحتوائه على نسبة **قليلة من القلوي (أقل من 10%)** وبنسبة **مرتفعة نسبياً من بلا ماء حمض البور (5 – 12%) ومن الألومين (3 – 6%).**

- الزجاج من الصنف الثاني II عبارة عن زجاج سيليسي - صودي قريب جداً من تركيب الزجاج من الصنف **الثالث** **إلا أنه يطبق على سطحه (الذي سيكون بتماس مع المحاليل) بعض المعالجات الخاصة**. لذلك يدعى هذا الصنف الزجاج المعالج.

- الزجاج من الصنف الثالث III هو عبارة عن زجاج سيليسي - **كلسي صودي ذي مقاومة متوسطة.**

أصناف الزجاج المستعملة في تعبئة المحضرات الحقنية

- وتجرى المعالجات إما:
- - تغيير **التوتر السطحي لسطح الزجاج**، وذلك لتسهيل سيلان المحتوى على جدران الوعاء ومنع التصاق المحاليل على الجدران كطلي سطح الزجاج بالسيليكون.. من الجدير بالملاحظة أن طلي سطح الزجاج بالسيليكون لا يقلل من تفاعلات المبادلة.
- أو لزيادة **المقاومة الميكانيكية** للزجاج خاصة مقاومته للصدمات كإحاطة السطح الخارجي للأوعية بطبقة أو بغلاف من مادة لدنة (عديد الاثيلين مثلاً)
- أو لزيادة **المقاومة المائية للزجاج** (تقدر تلك المقاومة بمقدار القلوية التي يتركها الزجاج للماء الذي يكون بتماس معه في شروط محددة. إذ كلما كانت القلوية قليلة كانت المقاومة المائية للزجاج عالية).
- يستعمل **الزجاج من الصنفين الأول والثاني** في تعبئة المحضرات **الحقنية المائية**.
- تخصص الأوعية المصنوعة من الزجاج **ذي الصنف الثالث** لتعبئة المحضرات الحقنية السائلة التي لا يحتوي سواغها على الماء، ولتعبئة المساحيق التي تحل في السواغ المناسب عند الاستعمال.

بنية المواد اللدنة

- المواد اللدنة عبارة عن جزيئات ضخمة بوزن جزيئي مرتفع يتراوح، بعامة، **بين 50000 و500000 تقريباً**. وتحضر غالباً من تكوثر، أو تكاثف، أو إضافة وحدات أساسية ذات بنية أبسط بكثير من المواد الناتجة منها. عندما تكون الوحدات الأساسية التي تتألف منها المادة اللدنة **متماثلة** نكون بصدد ما يسمى بالتكوثر المتجانس **عديد الاثيلين وعديد كلور الفينيل**

- عندما تكون الوحدات الأساسية التي تشكل الجزيئات الضخمة مختلفة نكون بصدد ما يسمى بالتكوثر المشارك والمادة الناتجة تسمى **مكاثير مشاركة**

- أما التكاثف المتعدد يحدث بين نوعين من الجزيئات ثنائية الوظيفة أو بين وظيفتين مختلفتين من الجزيء نفسه. كما هو الحال في التفاعل الذي يحدث بين ثنائيات الحمض وثنائيات الغول لتشكيل **عديد الاستر** يحدث التكاثف المتعدد أيضاً من التفاعل بين ثنائيات الحمض وثنائيات الأمين لإعطاء **عديد الأميد**.

تصنيف المواد اللدنة

المواد التي تلين بالحرارة غالباً من جزيئات ضخمة خطية ناتجة من تفاعلات التكوثر المتعدد. تمتاز هذه المواد بلدونة كبيرة خاصة بتأثير الحرارة. إذ يمكن لجزيئات هذه المواد أن تنزلق بالنسبة لبعضها البعض وباتجاه مواز لمحورها بسبب **ضعف الروابط المعترضة التي تربط بينها (روابط هيدروجين أو روابط من نوع قوى فان درفال).** تضعف هذه الروابط بخاصة بتأثير الحرارة. لذلك فإن ارتفاع درجة الحرارة يعمل على تقطيعها بحيث يمكن إعطاء هذه المواد الشكل المرغوب فيه. عند التبريد تعود الروابط إلى وضعها السابق مع محافظة تلك المواد على الشكل الجديد المعطى لها. يمكن الاستفادة من هذه الخاصة في المواد اللدنة التي تلين بالحرارة في صنع مختلف الأوعية والأدوات والملحقات المستعملة في التعبئة.

تصنيف المواد اللدنة

من المواد التي تنتمي إلى المواد التي تلين بالحرارة:

- عديد **الاثيلين**، وعديد البروبيلين، وعديد الستيرين.
- مشتقات **الفينيل** عديد كلور الفينيل، وعديد غول الفينيل، وعديد خلات الفينيل.
- مكاثير الاكريليك التي تمتاز **بشفوفيتها** الجيدة بحيث يمكن استعمالها في بعض مواضع استعمال الزجاج.
- عديد **الأميد** النيلون 11 أو الريلسان، والنيلون 6 أو البيرلون
- مكاثير **الفلور** التي تمتاز **بمقاومتها لتأثير العوامل الكيميائية وللحرارة**، كما أنها **أقل نفوذاً للغازات ولبخار الماء**. أشهرها التيفلون والهوستافلون.
- مشتقات **السلولوز** وأشهرها السلوفان، واسترات السلولوز خاصة خلات، وبروبيونات السلولوز.
- عديد **الاستر** ومنها عديد فتالات الغليكول أو ميلار.

تصنيف المواد اللدنة

- تمتاز المواد اللدنة التي تتصلب بالحرارة **بقساوتها الكبيرة وبعدم تأثرها بارتفاع درجة الحرارة، وعدم قابليتها للانصهار**، مع ملاحظة تفحم بعضها في درجات حرارة أعلى من 300. كما أنها تمتاز بعدم انحلالها في عدد كبير من المذيبات.

- تعزى هذه الخصائص إلى أن تفاعلات التكاثف المتعدد التي تعطي هذه الجزيئات الضخمة **تنشط بالحرارة لإعطاء جزيئات ضخمة ذات بنية ثلاثية الأبعاد حيث يزداد ارتباطها بارتفاع درجة الحرارة.** من المواد التي تنتمي إلى هذه الزمرة نذكر المواد المسماة **أمينوبلاست** (تكاثف بولة - فورمول)، والمواد المسماة **فينوبلاست** (تكاثف فينول - فورمول) **كالباكليت**.
- تكون هذه المواد بعامة **سهلة العطب**. لذلك يضاف إليها بعض المواد التي تزيد من مقاومتها الميكانيكية.

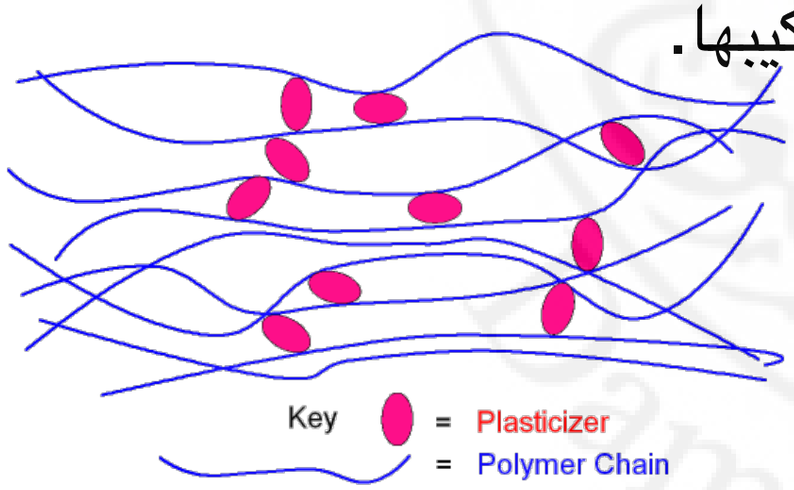
المواد المساعدة

المواد المهيكلة أو المواد الملدنة

- إما أن تكون المواد الملدنة عبارة عن **مذيبات ثابتة** تعطي مع جزيئات المكاثير نواتج تكون فيها سلاسل الجزيئات بعيدة بعضها عن بعض بشكل ينقص من التجاذب فيما بينها، مما يضفي على المادة بعض اللدونة.
- إما أن تكون تلك المواد عبارة عن **مواد** تتوضع بين سلاسل جزيئات المكثور بحيث تخفف من التآثر بين هذه السلاسل.

يجب أن يتوفر في المواد الملدنة بعض الخصائص التي نذكر منها:

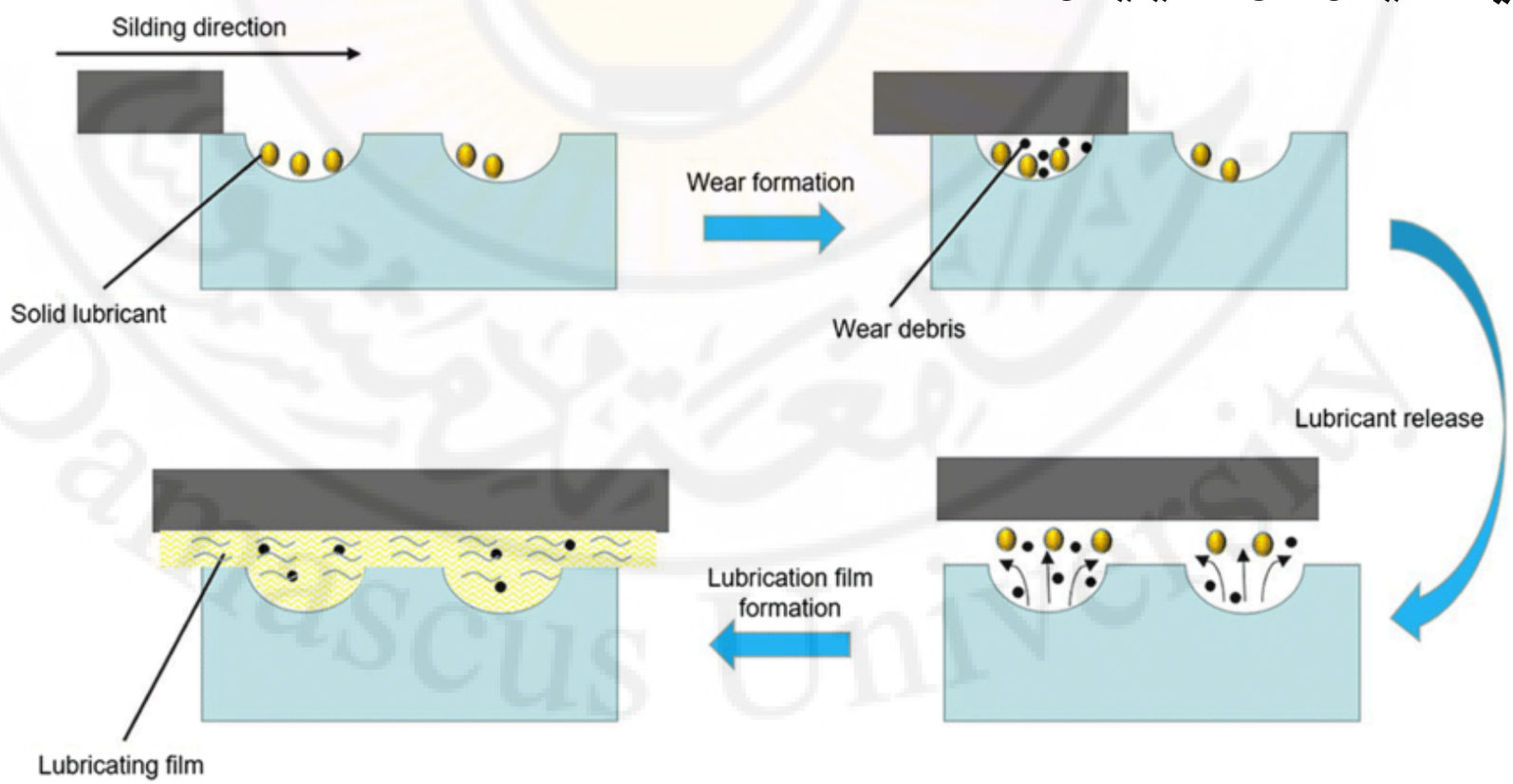
- أن تكون **بدرجة غليان مرتفعة**. أي أن تكون قليلة التطاير لتجنب أي تبخر أو نزوح.
- **عدم انتقالها** إلى المحضرات المعبأة في الأوعية التي تدخل في تركيبها.
- أن تكون **ثابتة** تجاه الحرارة والضوء.
- **عدم تنافرها** مع المكثور الموجودة فيه.
- **عدم قابليتها للاشتعال** .
- **ألا تكون ضارة** أو سامة.



من أكثر المواد المستعملة لهذا الغرض نذكر: **استرات حمض الفتالي كفتالات الدي بوتيل، وفتالات الدي اوكتيل، وفتالات الدي اثيل هكزيل.**

المواد المساعدة
المواد المزلقة

تضاف المواد المزلقة لتسهيل تصنيع المواد اللدنة بشكل مسحوق من جهة **(مزلقات داخلية)**، ولتسهيل نزع الأوعية أو الأدوات المصنوعة من قوالبها من جهة أخرى **(مزلقات خارجية)**. من المزلقات الداخلية نذكر **أملاح الأحماض الدسمة** (شحمات أو غارات الكلسيوم أو التوتياء أو المانيزا). ومن المزلقات الخارجية نذكر **الأحماض الدسمة** والزيوت المعدنية أو النباتية والشموع وعديد اثيلين غليكول والسيليكونات السائلة



نفوذية المادة اللدنة لبخار الماء

تأثير بنية المادة اللدنة

إذ إن نفوذية المادة اللدنة لبخار الماء ترتبط إلى حد كبير ببنية هذه المادة. فالمادة اللدنة ذات البنية **المتناظرة** تكون **أقل** نفوذية. إضافة إلى ذلك تتأثر النفوذية بوجود مجموعات محبة للماء أو محبة للدسم في تركيب المادة اللدنة. فوجود مجموعات **(OH)** يزيد من نفوذية المكثور لبخار الماء. على العكس فإن إدخال هذه المجموعات القطبية في المادة اللدنة **يقلل** من نفوذيتها لأبخرة المذيبات اللاقطبية **كالعطور**.

نفوذية المادة اللدنة لبخار الماء

تأثير درجة تبلور المادة اللدنة

- عديد الاثيلين ذو الكثافة المرتفعة، الذي يتصف **بدرجة تبلور عالية**، يكون **قليل** النفوذية
- من الجدير بالملاحظة أن درجة تبلور المادة اللدنة. وبالتالي نفوذيتها، قد تختلف عند تعرض هذه المادة للحرارة. مما يوجب أخذ ذلك بالاعتبار عند تعريض المادة اللدنة للحرارة خاصة في أثناء التعقيم.

نفوذية المادة اللدنة لبخار الماء

تأثير ثخانة الأوعية والمسام الدقيقة

من المعروف أن نفوذية المادة اللدنة تزداد كلما نقصت ثخانتها، حتى إنه تظهر فيها عندما تكون بثخانة قليلة، مسامات دقيقة جداً تؤثر بشكل كبير في درجة النفوذية.

نفوذية المادة اللدنة لبخار الماء

تأثير المواد الداخلة في تركيب المادة اللدنة

- يمكن القول بعامة أن إضافة المواد **المهيكلة أو الملدنة**، التي تعمل على إبعاد سلاسل جزيئات المادة اللدنة بعضها عن بعض تجعل المادة اللدنة **أكثر نفوذية.**
- تكون صفائح استو فتالات السلولوز، التي يدخل في تركيبها **فتالات الدي اثيل (مادة محبة للدسم)** كمادة مهيكلة، ذات نفوذية قليلة لبخار الماء، بينما تكون الصفائح الحاوية على **الدي استين (مادة مهيكلة محبة للماء) أكثر نفوذية بكثير.**
- أما **المواد المالئة فتنقص غالبا من النفوذية** كإنقاص نفوذية عديد كلور الفينيل لبخار الماء عند إضافة التالك

نفوذية المادة اللدنة لبخار الماء

تأثير الحرارة

- إن ارتفاع درجة الحرارة يزيد من نفوذية الأوعية المصنوعة من المواد اللدنة.

تأثير درجة رطوبة الجو

- يتناقص التبخر الكبير نسبياً للمحاليل المعبأة في أوعية لدنة عندما تكون هذه الأوعية موجودة في جو جاف، تدريجياً وبشكل ملحوظ كلما زادت رطوبة الهواء النسبية، وأصبح ضغط بخار الماء في الوسط الخارجي متوازناً مع الضغط الموجود في داخل الأوعية.
- يمكن الحد من نفوذية الأوعية المصنوعة من مادة لدنة باتباع ما يسمى بالتغليف المضاعف. كما هو الحال في أكياس عديد كلور الفينيل، النفوذة لبخار الماء والمخصصة لحفظ محاليل التروية، المغلفة بمادة عديد الاثيلين.

نفوذية المادة اللدنة لبخار الماء

• نفوذية المادة اللدنة للغازات ولأبخرة المذيبات

المواد اللدنة ذات الخصائص القطبية المسيطرة التي تتصف بنفوذيتها لبخار الماء، مثل عديد كلور الفينيل وعديد الأميد، هي التي تكون أقل نفوذية للغازات (أكسجين، آزوت، بلا ماء الفحم). بينما تكون المواد ذات الخصائص اللاقطبية كمركبات عديد الاثيلين شديدة النفوذية نسبيا لهذه الغازات.

تنطبق الحالة نفسها بالنسبة لنفوذية المواد اللدنة للعطور وللمواد الطيارة.

• لا تصلح عديد الاثيلين لتعبئة المحاليل الزيتية. ليس فقط لتأثرها بالزيوت التي يمكن أن تترشح منها مع الزمن. وإنما أيضاً بسبب نفوذيتها الكبيرة نسبياً للأكسجين، مما قد يسبب زنخ الزيوت. لذلك يفضل في حالة المحاليل الزيتية استعمال عديد كلور الفينيل.

نفوذية المادة اللدنة لبخار الماء

نفوذية المادة اللدنة للإشعاعات الضوئية

من الضروري حماية المواد الفعالة الحساسة من التعرض للاشعاعات، وأن **الزجاج الملون** يمكن أن يفي بهذا الغرض إلى حد كبير.

حوادث الإمتزاز

في المرحلة الأولى: تتثبت جزيئات المادة المنحلة على المجموعات الوظيفية في سطح المادة اللدنة بوساطة روابط مختلفة (روابط هيدروجين، قوى فان درفال) تظهر هذه الآلية بوضوح في حالة عديد الأميد، إذ تتثبت جزيئات حمض السوربي (المستعمل كمادة حافظة ضد الفطور) على المجموعات القطبية لعديد الأميد بواسطة روابط هيدروجين

بعد إشباع المجموعات القطبية الموجودة على سطح التماس بين المادة اللدنة والمحلول، **تتمثل المرحلة الثانية** بنفوذ أو انتشار جزيئات المادة، التي لم تتثبت على السطح، في المناطق غير البلورية من المادة اللدنة، والتي تكون عادة أكثر نفوذية.

تتأثر حوادث الامتزاز بعدد من العوامل التي تتعلق بطبيعة كل من المادة اللدنة والمادة التي تمتزها، وبتركيب الوسط الذي توجد فيه المادة المنحلة.

حوادث الإمتزاز

تأثير طبيعة المادة اللدنة

- تتصف المواد اللدنة ذات **المجموعات القطبية بقدرة امتزاز كبيرة نسبياً**.
- بعض المواد اللدنة ذات **الخصائص المحبة للدسم** والتي لا تحوي مجموعات قطبية، كعديد الاثيلين، يمكن أن تثبت بعض المركبات **كالسيتروئيدات** وبعض السكريدات اللامتجانسة المقوية للقلب.
- كذلك فإن **عديد كلور الفينيل** يمكن أن يثبت بعض مضادات العفونة ككلور البنزالكونيوم ومختلف المشتقات الفينولية

حوادث الإمتزاز

تأثير بنية المواد الموجودة بتماس المادة اللدنة وخصائصها

تتأثر حوادث الامتزاز بعدد من العوامل المرتبطة ببنية المواد الموجودة بتماس المادة اللدنة وخصائصها، خاصة فيما يتعلق بما يأتي:

- **طبيعة المجموعات الوظيفية:** إذ إن المواد ذات المجموعات **الفينولية** تكون **أسهل** امتزازاً من المواد ذات المجموعات الكاربوكسيلية.
- **وجود نوى عطرية أو دورية:** إذ إن حوادث الامتزاز تكون أكبر في حالة الأحماض الحاوية على نواة فينيل من الأحماض **غير الدورية**.
- **معامل التوزع** للمادة الممتزة بين المادة اللدنة والمحلول الموجود بتماسها.

فمعامل التوزع **لنترات فنيل الزئبق** (المستعملة كمادة حافظة) بين المادة اللدنة والماء كبير جداً مما يسهل امتزازها من قبل المادة اللدنة. لهذا السبب منعت بعض دساتير الأدوية استعمال هذه المادة.

حوادث الإمتزاز

- **تأثير الحرارة والتركيز**

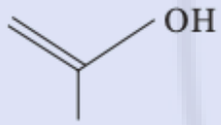
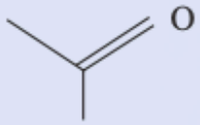
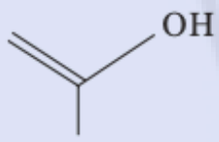
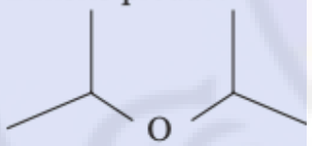
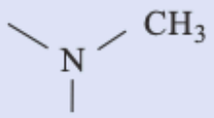
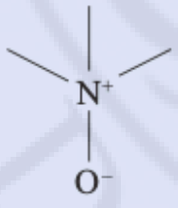
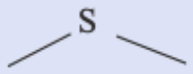
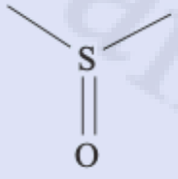
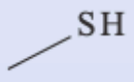
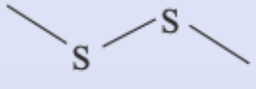
إن ارتفاع درجة الحرارة وازدياد تركيز المادة الممتزة في المحلول يزيد، بصورة عامة، من سرعة الامتزاز وكميته.

- **تأثير تركيب الوسط**

إن تأثير قيمة الباهاء يختلف اختلافاً كبيراً بحسب نسبة الشكل غير المتشرد الذي يتكون في تلك القيمة من الباهاء. مما يسمح بالقول أن الامتزاز يبلغ حده الأعظمي عندما تكون المادة الممتزة بشكلها **غير المتشرد، ذات خصائص أكثر حباً للدسم.**

- إن وجود بعض **المذيبات المشاركة** في الوسط كالبروبيلين غليكول أو عديد الاثيلين غليكول 400، ينقص من حادثة الامتزاز بشكل واضح
- Precipitated

Antioxidant

Functional group undergoing oxidation	Resulting oxidation product
Phenolic OH, catechols	Carbonyl group
	
Phenolic OH	Dimeric product
	
Amine	N-oxide
	
Thioether	S-oxide
	
Thiol	Disulphide
	

The *initiation phase* results in the formation of a low concentration of free radicals. For a drug, RH, the generation of free radicals can be represented as:

$$RH \rightarrow R^{\cdot} + H^{\cdot}$$

Initiation is promoted by light and the presence of heavy metals, which are inevitably found as trace contaminants of pharmaceutical products.

During the *propagation phase*, the concentration of free radicals increases greatly:

$$R^{\cdot} + O_2 \rightarrow RO_2^{\cdot}$$

$$RO_2^{\cdot} + RH \rightarrow ROOH + R^{\cdot}$$

The presence of oxygen results in the formation of hydroperoxides (ROOH), which react further to produce stable oxidation products. In this phase, degradation accelerates, with potentially disastrous results for the product.

المواد الحافظة المستعملة في المحضرات الحقنية

المركبات العضوية الزئبقية

وهي من المواد الحافظة الفعالة جداً، تستعمل بتراكيز تتراوح بين 0.002 و0.004%. منها ما هو موجب الشحنة **(نترات أو بورات فنيل الزئبق)، تكون فعالة في وسط معتدل أو قلوي**، ومنها ما هو **سالب الشحنة (التيومرسال) تكون فعالة في وسط حامض**. لا تستعمل تلك المواد في حفظ المحضرات التي توصف بصورة متكررة.

استرات حمض باراهيدروكسي بنزوئيك

تمتاز هذه المواد بكونها قليلة السمية إلا أن طيف تأثيرها يقتصر على **الفطور** والعفنات والجراثيم إيجابية الغرام. تستعمل هذه المركبات بتراكيز تصل إلى 0.15 %.