Experiment 1

Introduction:

Pharmaceutics principles and pharmaceutical calculations

Dispensing laboratory is one of the most useful labs for pharmacy student, where they learn how to prepare specific medicine in a desired form, to achieve therapeutic effect and patient satisfaction. This lab session will cover aspects you have to know before starting compounding formulation.

Definitions:

الصيادلة خبراء في عمل الأدوية واستخداماتها، بما في ذلك تركيبها الكيميائي، وتركيب الأدوية، وكيفية استخدامها في علاج الأمراض.

***Pharmacists** are experts on the action and uses of drugs, including their chemistry, the formulation of medicines and the way in which drugs are used to manage diseases.*

***Extemporaneous preparation** is defined as a drug that is compounded in a pharmacy according to a prescription and should only be used when manufactured medicines are not available.*

يتم تعريف التحضير الارتجالي على أنه دواء يتم تركيبه في الصيدلية بموجب وصفة طبية ويجب استخدامه فقط في حالة عدم توفر الأدوية المصنعة.

***Dosage forms** are the means by which drug molecules are delivered to sites of action within the body.*

أشكال الجرعات هي الوسائل التي يتم من خلالها توصيل جزيئات الدواء إلى مواقع عملها داخل الجسم.

There are three main types of dosage forms:

1. **Solid dosage forms**: e.g. tablets, granules, suppositories and lozenges
2. **Liquid dosage forms**: e.g. drops, gargles, mouthwashes and suspension
3. **Semisolid dosage forms**: e.g. emulsions, creams, gels, ointments and pastes

1. الأشكال الصيدلانية الصلبة: على سبيل المثال. أقراص وحبيبات وتحاميل وأقراص للمص
2. الأشكال الصيدلانية السائلة: على سبيل المثال. قطرات، غرغرة، غسول للفم ومعلق.
3. الأشكال الصيدلانية شبه الصلبة: مثل: المستحلبات والكريمات والمواد الهلامية والمراهم والمعاجين

An Ingredient: is a chemical or material that is added to a formulation during the formulation process.

المكون: هو مادة كيميائية أو مادة تُضاف إلى التركيبة أثناء عملية التركيب.

A. **Active Ingredients:** are those chemicals or materials that have therapeutic benefits

أ. المكونات الفعالة: هي تلك المواد الكيميائية أو المواد التي لها فوائد علاجية

B. **Inactive ingredients (also called excipients, added substances)** are necessary for preparing dosage forms or for enhancing the stability of finished preparations. They do not give a therapeutic response (or, at least, are not intended to) if given alone in the concentration present in the dosage form.

ب. المكونات غير الفعالة (وتسمى أيضًا السواغات، المواد المضافة) ضرورية لتحضير الأشكال الصيدلانية أو لتعزيز استقرار المستحضرات النهائية. لا تُعطي استجابة علاجية (أو على الأقل، ليس المقصود منها ذلك) إذا أعطيت بمفردها بالتركيز الموجود في الشكل الصيدلاني.

Packaging

The pharmacist must dispense a compounded formulation in an appropriate package:

- The container should not react with the formulation
- The container should protect the formulation against factors that couldcause deterioration or destruction of dosage form such as humidity, light, airborne contamination, microorganism, ingredient loss and physical damage

يجب على الصيدلي صرف التركيبة الدوائية في عبوة مناسبة:
- يجب ألا تتفاعل العبوة مع التركيبة .
-يجب أن تحمي العبوة التركيبة من العوامل التي قد تسبب تدهورًا أو تلفًا للشكل الصيدلاني مثل الرطوبة والضوء والتلوث المحمول جوًا والكائنات الحية الدقيقة وفقدان المكونات والتلف المادي.

Storage Temperature Requirements: لازم نحفظهم

Descriptors of storage condition	Temperature
Freezer	-25C° to – 10C°
Cold	Not exceeding 8 C°
Refrigerator	2 C° to 8 C°
Cool	8 C° to 15 C°
Room	Prevailing temperature
Controlled room temperature	Thermostatically maintained 20 C° to 25 C°
Warm	30 C° to 40 C°
Excessive heat	Above 40 C°

يُعرَّف الاستقرار بأنه "مدى احتفاظ شكل الجرعة، ضمن حدود محددة، وطوال فترة استخدامه (أي مدة صلاحيته)، بنفس الخصائص والمميزات التي كانت لديه وقت تصنيعه".

مهم جدا نفرق بين expiration date and beyond use date بحيث انه ال expiration date هو للادوية يلي بكون تم تصنيعها بالمصانع بشكل كامل وبكون عملوله دراسة كامله عشان يحسبو مدة صلاحيته ومحافظته على خصائصه اما ال beyond use date فهو للادية يلي بنحضرها بالصيدليه يلي سميناها extemporaneous وحتى كمان preparations الادوية يلي بدها حل مثل المضادات الحيوية ما بتقعد اكتر من اسبوعين بعد حلها

Stability is defined as" the extent to which a dosage form retains, within specified limits,and throughout its period and use (i.e. its shelf life), the same properties and characteristics that it possessed at the time of its manufacture".

تواريخ انتهاء الصلاحية مطلوبة تُحدد مدة صلاحية الأشكال الصيدلانية المصنعة تجاريًا من خلال دراسة مستفيضة لثبات المنتج. تُجرى هذه الدراسات على المنتج الصيدلاني بالكامل - أي الدواء الفعال في تركيبته الكاملة، وفي عبوته الخاصة، وفي ظل الظروف البيئية المتوقعة أثناء الشحن والتخزين والمناولة. عادةً ما يكون تاريخ انتهاء الصلاحية في حدود سنوات.

Expiration dates are required on commercially manufactured pharmaceutical dosage forms and are determined by extensive study of the product's stability. These studies are conducted with the entire pharmaceutical products-i.e., the active drug in its complete formulation, in its specific container, and under the environmental conditions expected in shipment, storage, and handling. Expiration date is usually in the order of years.

Beyond-use dates are used for compounded preparations only and are generally in the order of "days" or "months."

تُستخدم تواريخ انتهاء الصلاحية للمستحضرات المركبة فقط، وتكون عادةً في حدود "الأيام" أو "الأشهر".

Assigning a Beyond-Use Date:

هون يعني مثلا لو احنا بدنا نحضر دواء واستخدمنا ماده فعاله مصنعه وكانت مده صلاحيه هذه الماده الفعاله مثلا على سبيل المثال سنه واحده فاحنا بناخذ ربع هاي المده واللي هي ثلاثة اشهر وبما انه المده ما تجاوزت الست اشهر فاحنا بناخذها وبنعتمدها اما اذا كانت المده اللي حسبناها طلعت اكبر من ست اشهر فبنعتمد انه ست اشهر فقط

- **Nonaqueous liquids and solid formulations** السوائل غير المائية والتركيبات الصلبة
  - If the source of the active drug is a manufactured drug product, the beyond-use date is not later than 25% of the time remaining until the drug product's expiration date, or 6 months, whichever is earlier.

إذا كان مصدر الدواء النشط منتجًا دوائيًا مصنعًا، فإن تاريخ ما بعد الاستخدام لا يتجاوز 25% من الوقت المتبقي حتى تاريخ انتهاء صلاحية المنتج الدوائي، أو 6 أشهر، أيهما أقرب.

  - If the source of the active drug is a USP or NF substance, the beyond-use date is not later than 6 months.

إذا كان مصدر الدواء النشط هو مادة USP أو NF، فإن تاريخ ما بعد الاستخدام لا يتجاوز 6 أشهر.

- **Water containing formulations** تركيبات تحتوي على الماء

مثل ما قلنا المضادات الحيويه يلي بدها حل هي بتكون على شكل بودره وبنضيف عليها ماء بيفبكون مده صلاحيته هو 14 يوم بعد الحل ولازم يحفظ في درجه حراره بارده يلي هي ما تتعدى 8 سيلسيوس

  - When prepared from ingredients in solid form, the beyond-use date should be not later than 14 days when stored at cold temperature.

عند تحضيره من مكونات صلبة، يجب ألا يتجاوز تاريخ انتهاء الصلاحية 14 يومًا عند تخزينه في درجة حرارة باردة.

- **For all other formulations**
  - The beyond-use date is not later than the intended duration of therapy or 30 days, whichever is earlier.

لا يتجاوز تاريخ ما بعد الاستخدام المدة المقصودة للعلاج أو 30 يومًا، أيهما أقرب.

Freshly prepared is defined in the BP as prepared no more than 24 hrs beforeuse but there is no indication when it should be discarded

Recently prepared is defined in BP as discarded after 4 weeks

يُعرَّف المُحضَّر حديثًا في دستور الأدوية البريطاني بأنه مُحضَّر قبل 24 ساعة على الأكثر من الاستخدام، ولكن لا يوجد ما يشير إلى متى يجب التخلص منه.

يُعرَّف المُحضَّر مؤخرًا في دستور الأدوية البريطاني بأنه يُتخلص منه بعد 4 أسابيع

ملاحظة علامات عدم الاستقرار:

Observing Signs of instability:

مهم

Formulation	Potential sign of instability
Solutions	Crystal formation
Emulsions	Phase separation
Suspensions	Increased Sedimentation
Tablets	Cracking

تكوين البلورات،
انفصال الطور
زيادة الترسيب،
التشقق

Equipment and supplies for measuring, mixing, molding, and packaging:

المعدات واللوازم اللازمة للقياس والخلط والتشكيل والتعبئة:

- Spatulas
- The Mortar and pestle
- Ointment slabs (pill tiles)
- A stirring hotplate

ملاعق
الهاون والمدقة،
ألواح المراهم (بلاطات الاقراص)،
موقد تقليب

Labeling of dispensed medicines

It is the pharmacist responsibility to provide the patient with all information necessary so that the medicine is used appropriately.

تقع على عاتق الصيدلي مسؤولية تزويد المريض بجميع المعلومات اللازمة لاستخدام الدواء بشكل مناسب.

لوضع ملصقات على الأدوية المصروفة وظيفتان رئيسيتان:
1. تعريف المريض بمحتوى العبوة .
2. لضمان حصول المرضى على معلومات واضحة وموجزة، تمكنهم من استخدام أدويتهم بأكثر الطرق فعالية

Labeling of dispensed medicines has two main functions:

1. To identify the patient with the contents of the container
2. To ensure that the patients have clear and concise information, which will enable them to use their medicine in the most effective way

Any label should contain the following: **(do not use any abbreviations- use full text)**

يجب أن يحتوي أي ملصق على ما يلي: (لا تستخدم أي اختصارات - استخدم النص الكامل)

A. *Main label:*

(1) *Name of Patient* …. (Full name)
(2) *Name of preparation.*
(3) *Form.*
(4) *Strength.*
(5) *Manufacturing date.*
(6) *Use(s): for the whole product " why we use it "*
(7) *Storage conditions*

حفظ

B. *Auxiliary label:*

(1) *Direction of use:*

e.g., for external use, for rectal use, …etc

وهكذا oral , nasal

(2) *Warning:*

e.g. keep out of reach of children. Shake well before use" for suspensions and emulsions. "For external use only" for external liquid and semisolid preparations. "May cause drowsiness" for drugs that cause sedation as a side effect

على سبيل المثال، يُحفظ بعيدًا عن متناول الأطفال. رج جيدًا قبل الاستخدام" للمعلقات والمستحلبات. "للاستخدام الخارجي فقط" للمستحضرات السائلة وشبه الصلبة الخارجية. "قد يسبب النعاس" للأدوية التي تسبب التخدير كأثر جانبي

(3) *Interaction with food, drinks or other medicines.*

(3) التفاعل مع الطعام أو المشروبات أو الأدوية الأخرى.

Example of Auxiliary labels

-Swallow whole with a drought of water	*-Not to be swallowed*
-For external use only	*-Avoid application to broken skin*
-Shake the bottle	*-For external use only*
-For rectal use only	*-For nasal use only*

- يُبلع كاملاً مع قليل من الماء - للاستخدام الخارجي فقط - رج الزجاجة - للاستخدام الشرجي فقط

- لا يُبلع - تجنب وضعه على الجلد المتشقق - للاستخدام الخارجي فقط - للاستخدام الأنفي فقط

لما يجيك اي label لازم تكون قادر على تحديد جميع العناصر المكتوبه

Hashemite University	
Pharmaceutics Lab	**School of Pharmacy**
Patient's Name's: *XY*	
R_x	*Ketoprofen gel 10%w/w, 10 ml*
Direction: *Apply twice daily to affected knee*	
Refill: *0*	
Storage requirements: *store at room temperature*	
Dispensed by:____*ND*	
Manufacturing date: *1/1/2020*	**Do Not Use Beyond:** *1/2/2020*
For external use only & Avoid application to broken skin	

اسم الدواء والتحضير تبعته و قوته و ال volume

name of preparation+ strength

how to use it

كم مره مسموح للمريض انه يوخذ علبة ثانية من نفس الدواء

storage directions

مين يلي صرف الدواء

معناها لا تستخدمه بعد هذا التاريخ ولازم ما نقول بعد سبوعين او يومين او شهر ، لازم نحدد التاريخ بالضبط

auxiliary label

Calculations for compounding

تتضمن معظم الحسابات المطلوبة لتحضير الأدوية وصرفها عمليات حسابية بسيطة نسبيًا. تعتمد سلامة المرضى على دقة الحسابات الصيدلانية، لذا فإن الحسابات غير الدقيقة قد تُودي بحياة المرضى.

Most of the calculations required for compounding and dispensing involve relatively simple arithmetic. The welfare of patients depends on the accuracy of pharmaceutical calculations and so *careless calculations cost lives*.

Working from a master formula

يتم الحصول على الصيغة الرئيسية من مصادر مرجعية مثل دستور الأدوية البريطاني (BP)، وكتاب الوصفات الوطني البريطاني (BNF)، ودستور الأدوية الأمريكي (USP). تسرد الصيغة الرئيسية المكونات للكميات الإجمالية التي تزيد أو تقل عن الكمية المطلوبة للتحضير. ولذلك يجب تقليص الصيغة أو تكبيرها حسب الاقتضاء.

The master formula is obtained from reference sources such as British Pharmacopeias (BP), British National Formulary (BNF) and United States Pharmacopeias (USP). The master formula lists the ingredients for the total quantities greater than or less than the amount required to be prepared. The formula must therefore be scaled down or scaled up as appropriate.

- Pharmacopeias: Books contain information about drugs, their properties (physical / chemical), assay of drugs, and how to prepare a preparation. They are published by the authority of government, or medical or pharmaceutical society. We will use both USP (United States Pharmacopeia) and BP (BritishPharmacopeia).

- دساتير الأدوية: تحتوي الكتب على معلومات حول الأدوية وخصائصها (الفيزيائية / الكيميائية) ومعايرة الأدوية وكيفية تحضير المستحضر. يتم نشرها من قبل سلطة الحكومة، أو الجمعية الطبية أو الصيدلانية. سنستخدم كلاً من دستور الأدوية الأمريكي (USP) ودستور الأدوية البريطاني (BP).

- NF (National Formulary): is a manual containing a list of medicines that are approved for prescription throughout the country, includes information of the composition, description, selection, prescribing, dispensing and administration of medicines.

- NF (الوصفات الوطنية): هو دليل يحتوي على قائمة الأدوية المعتمدة للوصفات الطبية في جميع أنحاء البلاد، ويتضمن معلومات عن التركيب والوصف والاختيار. وصف. صرف وإدارة الأدوية.

Dealing with strength expressions:

1. Percentage Strength:

النسبة المئوية للوزن/الوزن: تعبر هذه النسبة عن كمية المذاب بالجرام في 100 جرام من المنتج

- % w/w or percentage weight in weight: this expresses the amount in grams of solute in 100 g of product

- %w/v or percentage weight in volume: this expresses the amount in grams of solute in 100 ml of product

أو النسبة المئوية للوزن في الحجم: يعبر هذا عن كمية المذاب بالجرام في 100 مل من المنتج % w/v

- %v/v or percentage volume in volume: this expresses the number of milliliters of solute in 100 mL of product

أو النسبة المئوية للحجم في الحجم: يعبر هذا عن عدد %v/v - 100 مل من المنتجملليلترات المذاب في

- %v/w or percentage volume in weight: this expresses the number of milliliters of solute in 100g of product

9% حجم/وزن أو النسبة المئوية للحجم في الوزن: يعبر هذا عن عدد ملليلترات المذاب في 100 جم من المنتج

2. Other strength expression: strength may be written for the amount of active ingredient(s) in unit dose (e.g. capsules or tablets), so here we write the amount per unit dose; e.g. 10 mg Phenobarbital per capsule.

2. تعبير آخر عن القوة: يمكن كتابة القوة لكمية المكون (المكونات) النشط في جرعة واحدة (مثل الكبسولات أو الأقراص)، لذلك نكتب هنا الكمية لكل جرعة، على سبيل المثال 10 ملغ من الفينوباربيتال لكل كبسولة.

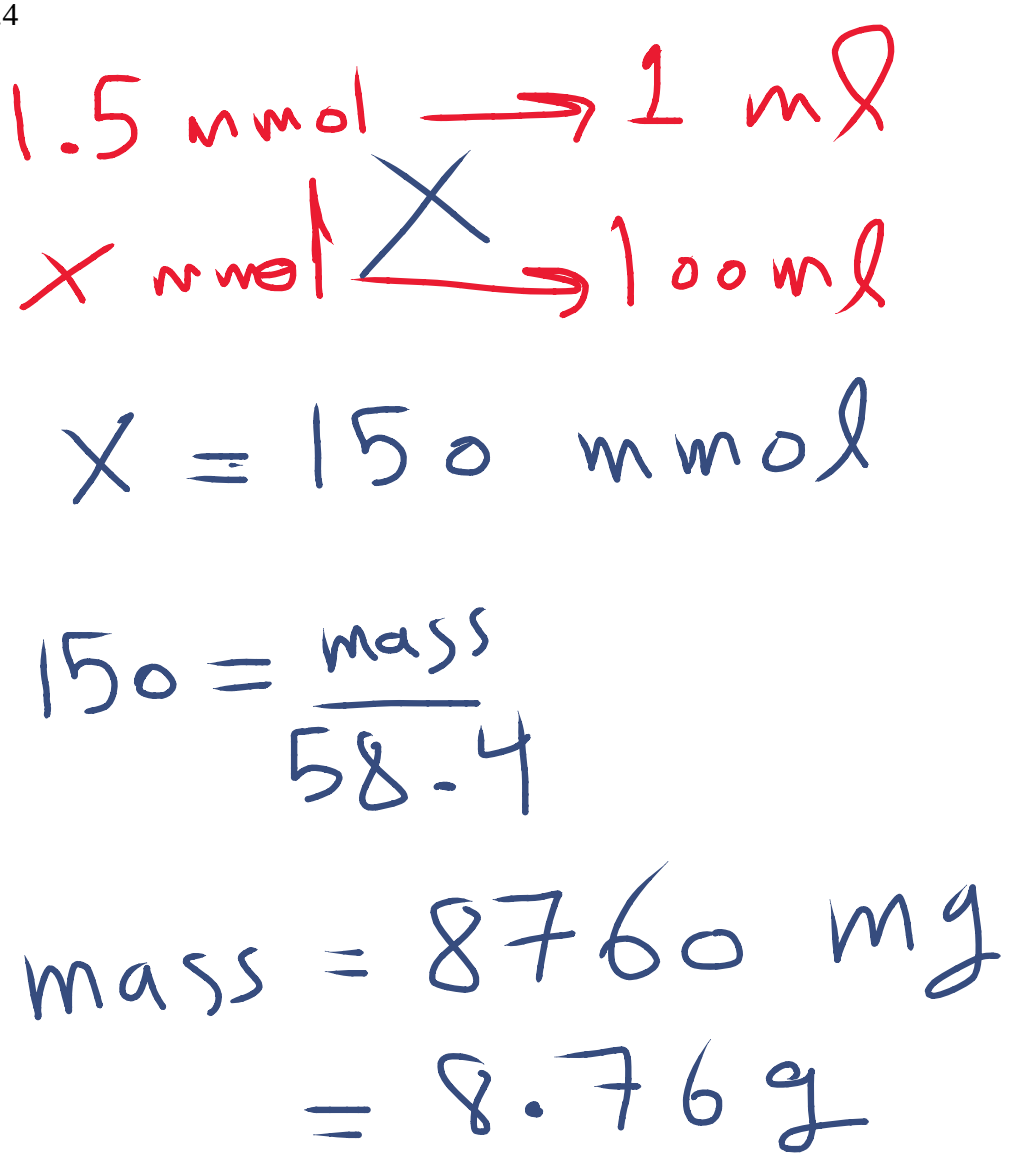
3. Millimoles: To calculate the number of millimoles of an ingredient in a medicinal product, you will first need to know the molecular weight of an ingredient (listed in pharmacopeias, Martindale…etc). The number of moles of ingredient is the mass of ingredient divided by the molecular mass:

Number of moles= Mass in grams/Molecular mass

3. المليمولات: لحساب عدد المليمولات من مكون في منتج طبي، ستحتاج أولاً إلى معرفة الوزن الجزيئي للمكون (المدرج في دساتير الأدوية، مارتينديل... إلخ). عدد مولات المكون هو كتلة المكون مقسومة على الكتلة الجزيئية:

Example I

Example: How much sodium Chloride BP is required to prepare 100 ml of sodium Chloride BP solution containing 1.5 mmol sodium chloride per ml? Mwt= 58.4



100ml of the final solution of 1.5mmol per ml will contain 150 mmol (0.15mol).

Number of moles (moles)= weight (g)/molecular weight(g/mol)

0.15 =weight/58.44

Weight=0.15*58.44=8.766g of Sodium Chloride BP

Example 2

Calculate the amounts of the ingredients for 200 ml Turpentine liniment BP1988.

Master formula هي معلومات مسجله في كتب pharmacopeia ال بنستخدمها كمرجع لنبني عليه حلنا

Ingredients	Master formula BP	Scaled quantities
Soft soap	75 g	15 g
Camphor	50 g	10 g
Turpentine oil	650 ml	130 ml
Water	Up to 1000 ml	Up to 200 ml

In this example the volume of water can't be calculated because a combination of weights and volumes are present in this formula.

Example 3

Calculate the amounts of the ingredients for 60 g of Zinc oxide and calamine paste BP 1988

Ingredients	Master formula BP	Scaled quantities
Zinc oxide	3.75 g	7.5 g
Calamine	15%w/w	9 g
Wool fat	7.5 g	15 g
White soft paraffin	Up to 30 g	Up to 60 g

example 2

75g → 1000 ml

x → 200 ml

x = 15 g

طبعا احنا لازم نحسب كل المكونات بس انا حسبت وحده وانتو كملو اذا حابين والجواب النهائي موجود بالجدول

example 3

A) Zinc oxide

3.75 → 30g

x → 60g

x = 7.5 g

B) Calamine 15% (w/w)

15g → 100g

x → 60g

x = 9g

نفس يلي اخذناه ب لاب البيوكيم

Dilutions:

هناك طريقتان رئيسيتان للتعبير عن التخفيفات. من المهم عدم الخلط بينهما لوجود فرق جوهري بينهما:

There are two main methods for expressing dilutions. It is important that the two are not mixed up as there is a key difference between them:

a) 1 in x – 1 part of solute in x parts of final solution. For example 1 in 10 means that there is one part of concentrate in 10 parts of final solution
b) 1: x (or 1 to x)- 1 part of solute to x parts of solvent. For example 1:10 means that there is one part of concentrate to 10 parts of solvent (or 1 in 11) (e.g. 1 ml of concentrate and 10 ml vehicle with a final volume of 11 ml)

Example I:

$C_1V_1 = C_2V_2$
$(0.1)(500) = (20)V_2$
$V_2 = 2.5$ ml

Prepare 500 ml of a 0.1% w/v solution using a 20% w/v concentrated stock solution?

First, you need to calculate the total amount of active ingredient required in the final solution:

0.1% w/v solution= 0.1g in 100 ml

الطريقه يلي هو استخدامها مثل النسبه والتناسب ولكن عن طريق الفهم

Therefore, there is 0.5g in 500 ml. Next, you need to calculate the quantity of the concentrated solution that contains the same amount of active ingredient:

20% w/v solution = 20g in 100 ml

So there are 2 g in 10 ml, 1g in 5ml and 0.5g in 2.5 ml. Therefore 2.5 ml of 20% w/v solution would be required to make 500ml of a 0.1% w/v solution.

Example 2

$0.9\text{ g} \rightarrow 100\text{ ml}$
$X \rightarrow 5000\text{ ml}$
$X = 45\text{ g}$

How much solute is required to produce 5 liters of a 0.9% w/v solution?

0.9%= 0.9g in 100 ml

Therefore there are 9 g in 1000 ml and you would need 45g in 5000 ml

Example 3

What quantity of a 40% w/v solution would be required to produce 1 liter of a 1 in 1000 solution?

1 in 1000= 1 g in 1000ml $\Rightarrow = 0.1\%\ (w/v)$

What volume of a 40% w/v solution contains 1g?

40% w/v = 40g in 100 ml.

There are 4g in 10 ml, therefore 1 g in 2.5ml. Therefore, 2.5 ml of a 40% solution would be required to produce 1 Liter of a 1 in 1000.

$C_1V_1 = C_2V_2$
$40\%\ V_1 = 0.1\%\ (1000)$, $V_2 = 2.5$ ml

OR $40\%\ (w/v) = 40\text{ g in }100\text{ ml}$
which is $\frac{4\text{ g}}{4}$ in $\frac{10\text{ ml}}{4}$
1 g in 2.5 ml