عملي الصيدلة الصناعية (1) للسنة الرابعة 2018/ 2019

أستاذة المادة : الدكتورة جميلة حسيان

Pharmaceutical Solid Dosage Form

الأشكال الصيدلانية الصلبة

الحثيرات Granulesالمضغوطات Tablets والكبسولات Capsules

الجلسة الأولى:

يوزع الطلاب الى مجموعات 3-4 طلاب في كل مجموعة

يعطى الطلاب فكرة موجزة عن العملي المتعلق بالصناعية 1

يطلب من الطلاب تحضير معلومات عن بعض المواد التي تدخل في تصنيع الأشكال الصيدلانية الصلبة (المواصفات ، الانحلالية، الاستعمال)

المواد المطلوبة: الميتيل سيللوز، الافيسيل، ال PVP ، اللاكتوز، الايروزيل، النشا، صمغ العربي، الكثيراء ، جيلاتين، كاربوكسي ميتيل سيللوز، هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز بريموجيل، لودي بريس Ludipress

ملاحظة: يطلب المرادفات باللغة الأجنبية ، التركيب لكل مادة ، وأنواعها.

الحثيرات:(في القسم النظري)

تعريفها، أنواعها، سوائل التحثير، طرق التحضير، الفحوصات التي تجري على الحثيرات.

الجلسة الأولى:

الحثيرات Granules

الحثيرات: شكل صيدلاني صلب معّد للاستعمال الفموي، تكون الحثيرات بشكل أجزاء بقطر من 0.5-2 ملم، تعبأ غالباً بشكل ظروف فردية(باكيت)(حثيرات تؤخذ كما هي كشكل صيدلاني)، بعض الحثيرات توضع على اللسان وتبلع برشفة من الماء، وهناك حثيرات تحل بالماء قبل تناولها (حثيرات ذوابة في الماء) ، بالاضافة الى الحثيرات المعدة لتصنيع أشكال صيدلانية أخرى (مثل الأقراص والكابسولات).

Acetaminophen Instant Granules

1- باراسيتامول(بودرة) 125 ملغ / غ
2- سكاروز (بودرة) 440 ملغ / غ
3 - Kollidon cl-M 300 ملغ/ غ
4- طعم البرتقال 1 ملغ / غ
5 - Kollidon-30 + كحول (PVP غولي) بنسبة 20% م. ك

التحضير:

نضاعف المقادير خمس مرات

التحضير: نمزج المواد الواردة من 1- 4 (بطريقة الجيوميترك) ثم نحثر بسائل التحثير المحضّر مسبقاً باضافة مقدار كافي حتى الحصول على العجينة المناسبة للتحثير، ونختار المنخل المناسب (حسب قوام العجينة)

نجفف بحرارة 60 درجة مدة 20 دقيقة. تجانس أبعاد الحثيرات ثم تعبأ ب Sachet من 2- 4 غ أي تحوي تقريباً(250-500 ملغ باراسيتامول)

الاستعمال: تبعثر الحثيرات في كأس من الماء البارد بشكل جيد ثم تُشرب.

ملاحظة :1- كل مجموعة تأخذ 5 مل من سائل التحثير في ميجرة

2- مطلوب معرفة دور كل مادة في الوصفة

Acetaminophen Instant Granules
Each Sachet contain:

1-Acetaminophen (Fine powders)	500 mg
2-Sorbitol (instant)	1300mg
3- Lutrol F 127	500mg
4- Citirc acid (powder)	30 mg
5- Sodium citrate	30 mg
6- Kolidon 90 F	80 mg
7- Eathnol 96%	500 mg

التحضير: تمزج المواد من 1- 5

يحضر محلول الكوليدون مع الايتانول

يحثر مزيج المساحيق باضافة المحلول الغولي. تجفف الحثيرات ، تُجانس الأبعاد وتعبأ في باكيت تقريبا 2.44 غرام بما يعادل 500 ملغ باراسيتامول.

الاستعمال : يحل الباكيت في كاس ماء (سوف لا يلاحظ أي ترسب).

ملاحظة:
.من أنواع الكوليدون المنحلة الكوليدون 30 و الكوليدون 90 ال PVP يزيد انحلالية بعض المواد قليلة الانحلال (مطلوب معلومات عن أنواع الكوليدون).

تناقش الوصفة وتقارن مع الوصفة الأولى.

*** فحص الحثيرات:**

أهم الفحوصات الواجب إجراؤها على الحثيرات:

1- فحص مقاومة الحثيرات 2- فحص التفتت. 3- فحص الانسيابية، 4- فحص تجانس المحتوى، 5 - فحص الرطوبة المتبقية

* فحص مقاومة الحثيرات:

يجب أن تكون الحثيرات (التي تؤخذ بالخاصة) ذات مقاومة كافية تجاه مختلف المؤثرات الميكانيكية التي تتعرض لها أثناء عمليات النقل والتعبئة، والتغليف، وذلك لكي لا تتحول بنتيجة تلك المؤثرات إلى مساحيقها الأولية.
يمكن تحديد مقاومة الحثيرات بإخضاع مقدار معين10-15غ (من هذه الحثيرات إلى الرّج في جوف (وعاء) محصور خلال فترة زمنية محددة (ربع ساعة). ثم تفصل المساحيق الناتجة عن الحثيرات بواسطة النخل، وتحدد نسبة الحثيرات التي قاومت عملية الرج.
كلما كانت نسبة الحثيرات الخشنة كبيرة كلما كانت مقاومة الحثيرات للمؤثرات الميكانيكية كبيرة وبالتالي الحثيرات جيدة، وبالعكس تماماً كلما كانت نسبة المساحيق الناتجة من عملية الرّج كبيرة، كانت هشاشية الحثيرات كبيرة.
2- فحص التفتت:
لابد من إجراء فحص التفتت للحثيرات الناتجة للتأكد من خاصة تفتتها في الأنبوب الهضمي، وذلك كي تتحرر منها المواد الدوائية التي تحتويها.
إذا كانت مكونات الحثيرات غير منحلة في الماء فان تفتتها يكون صعب جداً. في هذه الحالة من الضروري تحضير حثيرات صغيرة قدر الإمكان وحاوية على نسبة لا تقل عن 60% من السكاروز وذلك لتسهيل تفتتها.

من الممكن أيضاً إضافة بعض العوامل المبللة مثل التوين 20 وذلك لتسهيل تفتت الحثيرات غير المنحلة في الماء .

يتبع دستور الأدوية البلجيكي الخامس الطريقة التالية لإجراء فحص تفتت الحثيرات: يؤخذ 1 غ من الحثيرات وتوضع في 50 مل من الماء المقطر بدرجة حرارة 37م، وذلك في بيشر مناسب. يحرك الوعاء بلطف من وقت لآخر. يجب أن تتحول الحثيرات بالنتيجة إلى مسحوق ناعم أو تنحل خلال فترة 20-30 دقيقة على الأكثر.

- فحص الانسيابية: حسب دستور الأدوية الأوربي يجب أن تنساب 100غ من الحثيرات المعدة للضغط خلال 10 ثوان في قمع الانسياب الدستوري ذي المواصفات المحددة
- فحص تجانس المحتوى : بالمعايرة حسب دستور الأدوية
- فحص الرطوبة المتبقية:
- بتحديد الكمية الضائعة من وزن الحثيرات عند تعريضها لدرجة حرارة 100 أو قريبة لها ضمن فرن أو باستعمال مصباح . IR.
- أنواع الحثيرات:
- 1- الحثيرات السكرية Sugar granules (حثيرات تؤخذ بالخاصة كما هي)
- هي حثيرات مؤلفة بشكل أساسي من السكر وتحوي مختلف المواد الدوائية، كحثيرات الفحم وحثيرات غليسيرو فسفات الكالسيوم.
- تحضر هذه الحثيرات بشكل عام بطريقة التحثير الرطبة باستعمال الشراب البسيط كسائل محثر. من الممكن أن نضيف إلى هذا النوع من الحثيرات السكرية، الحثيرات الدوائية الأخرى غير الفوارة

2- الحثيرات الفوارة Effervescent Granules (ممكن أن تستخدم كحثيرات فوارة أو يصنع منها مضغوطات فوارة)

هي حثيرات تحوي بالإضافة إلى المواد الفعالة، أساساً فواراً، وهو عبارة عن مزيج من ثاني فحمات الصوديوم أو فوسفات وحيدة الصوديوم وكل من حمض الليمون أو حمض الطرطر.

3- حثيرات معدة لصناعة المضغوطات

سوف يتم تحضير حثيرات سلفاتيازول معدة للضغط كمثال عليها ، وذكر السواغات التي يجب اضافتها لهذه الحثيرات من أجل الحصول على مضغوطة بوزن مناسب ومواصفات دستورية .

الجلسة الثانية:

تحضير حثيرات الميتيل سيللوز: مثال على الحثيرات التي تؤخذ كما هي (كحثيرات)

(تحضير ربع الكميات)

Prepare 250 g Methylcellulose Granules BP 1988

Ingredients: Master formula

Methylcellulose	64 g
Amaranth, food grade of commerce	20 mg
Saccharin Sodium	100 mg
Vanillin	200 mg
Acacia	4 g
Lactose sufficient to produce	100 g
Water QS….	

Formulation; High-viscosity grades of methylcellulose (such as 2500 or 4000) are used as intestinal bulking agents (the compounding record should indicate the variety actually used). Vanillin and Saccharin Sodium are used to sweeten and flavor the granules and amaranth is a permitted color. Acacia helps to bind the granules.

Advice for patients when dispensed: The granules should be placed on the back of the tongue and swallowed with water. For the treatment of constipation the granules should be taken well diluted with water. For the treatment of diarrhea, the minimum of fluid should be taken.

Actions and uses: Intestinal bulking agent used as a laxative. Appetite depressant or in the treatment of diarrhea.

التحضير: مزج المساحيق بعد تنعيمها اذا لزم الأمر، ثم اضافة سائل التحثير(الماء) بالتدريج حتى الحصول على العجينة المناسبة للتحثير.

نحثر من خلال منخل مناسب، ثم يتم تجفيف الحثيرات في محم بحرارة 40 مدة 10 دقائق.

- نجانس أبعاد الحثيرات قبل الجفاف تماماً ، ثم تعاد الى المحم حتى تجف (حتى ثبات الوزن)
- ملاحظة:لابد من بقاء كمية من الرطوبة ضمن الحثيرات من أجل الحفاظ عل التماسك ولاتقل عن 1%

مطلوب اجراء الفحوصات: فحص مقاومة الحثيرات ، فحص التفتت.

– الحثيرات الفوارةEffervescent Granules

تعريفها: هي حثيرات تحوي بالإضافة إلى المواد الفعالة، أساساً فواراً، وهو عبارة عن مزيج من ثاني فحمات الصوديوم أو فوسفات وحيدة الصوديوم، وكل من حمض الليمون أو حمض الطرطر

عندما توضع هذه الحثيرات في الماء ينطلق غاز بلا ماء الفحم نتيجة للتفاعل بين الحمض والأساس في الوسط المائي.

يفيد الفوران الناتج عن انطلاق غاز بلا ماء الفحم في زيادة انحلالية المادة الفعالة ، كذلك في إخفاء الطعم المر، أو غير المقبول، لبعض المواد الدوائية الموجودة في تركيب الحثيرات كما أنه يجعل تناول هذا الشكل الصيدلاني أكثر قبولاً من المريض.

حثيرات فوارة من الباراسيتامول والكافئين

1- باراسيتامول	500 ملغ / غ
2- كافئين	35 ملغ / غ
3- حمض الطرطر	375 ملغ
4- بيكربونات الصوديوم	405 ملغ
5- محلول PVP غولي 20%	م.ك
6- سكاروز	685ملغ

التحضير:نضاعف المقادير (× 4)

نمزج المواد المنعمة مسبقا ثم نحثر ب 5 ، نجفف بحرارة 60 درجة بمنخل مناسب ويجب أن لاتتجاوز الرطوبة النسبية في مكان التحضير 30%.

نعبأ في ظروف 2 غرام في كل ظرف .

الأقراص السكرية

أقراص ثاني فحمات الصوديوم (عملي)

ثاني فحمات الصوديوم	50 غ
سكر أبيض ناعم	940 غ

لعابية الصمغ العربي 10% مقدار كاف حتى الحصول على عجينة بقوام مناسب

تقسم المقادير على 50

التحضير:

ينعم جيداً ثاني فحمات الصوديوم والسكر الأبيض كلاً على حده ثم يمزجان بالهاون.

تحضر 20 غرام لعابية الصمغ العربي بنسبة 10% بعد تنعيم الصمغ ثم اضافة الماء المخصص وذلك بالطريقة الباردة

نبدا باضافة اللعابية بالتدريج الى مزيج المساحيق مع محاولة تجميع المساحيق باليد حتى الحصول على عجينة غير ملتصقة بالأيدي وغير متفتتة أو متشققة (إذا كانت كمية اللعابية زائدة في العجينة –عجينة لينة– لذلك يجب إضافة اللعابية رويداً رويداً للتحكم بقوامها)، ثم تمد العجينة الناتجة على صفيحة زجاجية معفرة بالنشاء أو التالك (كمية قليلة)، ثم تقطع العجينة إلى أقراص بوزن 1 غ تقريباً، وتوضع الأقراص الناتجة على ورقة نظيفة وتجفف في الفرن بحرارة 40°م لمدة ساعة، وإذا لم يوجد فرن للتجفيف يمكن تجفيفها في الهواء الطلق لمدة 48 ساعة.

يمكن تطعيم هذه الأقراص باستعمال عطر اليانسون أو الليمون أو النعناع بنسبة (1 غ لكل 1 كغ)، كما يمكن استخدام صبغة الفانيلين أو الماء المقطر لزهر البرتقال أو الماء المقطر للورد الجوري

تكون نسبة الرطوبة في القرص بشكل عام 2 – 6%.

ملاحظة: على الطالب استكمال المعلومات المتعلقة بالمواد الموجودة بالوصفة من دساتير الأدوية وذلك فيما يتعلق بمواصفاتها ونسب استعمالها واستخداماتها الطبية والعلاجية والتنافرات وغير ذلك.

أقراص بلسم التولو (نظري)

بلسم التولو	50 غ
سكر أبيض ناعم	940 غ
صمغ الكثيراء	10 غ
ماء مقطر لتحضير اللعابية	م. ك.

التحضير:

يستخدم وعاء مغلق لهضم بلسم التولو، حيث تستغرق هذه العملية مدة ساعتين على حمام مائي، وباستخدام ضعف وزن البلسم من الماء المقطر، يتخلل عملية التسخين تحريك متقطع للمزيج، ثم يرشح المحلول الناتج وهو حار وتبرد الرشاحة. يستخدم الماء في تحضير لعابية صمغ الكثيراء، والتي ستستخدم في تحضير العجينة وبقية العمليات المتتابعة حتى الحصول على الأقراص المناسبة.

ملاحظة: على الطالب معرفة السبب لهضم بلسم التولو (دستور الأدوية الأمريكي).

بلسم التولو: يحوي حمض القرفة 12–15% وحمض البنزوئيك (الجاوي) 2–8% واستراتهم، 80% راتنج resine (يستخدم في علاج الأمراض الجلدية مثل حب الشباب)، 0.5% فانيلين، 7% زيت طيار.

– يتألف الزيت الطيار بشكل رئيسي من بنزيل بنزوات وبنزيل سينامات وايثيل سينامات وتولوين وفيلانيدرين.

– حمض القرفة: له خواص تشبه خواص حمض البنزوئيك، وهي خواص مضادة للجراثيم والفطور ويعمل في درجة باهاء أقل من 4، استخدم كمطهر للمجاري البولية.

بلسم التولو له خواص مقشعة ويستخدم في شرابات السعال.

أقراص النتروغليسيرين (نظري)

نتروغليسيرين	0.5 غ
سكر أبيض	9.48 غ
غلوكوز	9.36 غ
نشا	8.89 غ

التحضير: تمزج المواد معاً (السكر– الغلوكوز– النشا)، ثم ترطب بالغول 40% (5% من وزن المزيج)، بعدها يضاف النتروغليسيرين ويمزج بحذر دون لمس، وتصب الكتلة في مبلرة للحصول على طبقة بسماكة 2 سم

وأخيراً يجفف بدرجة حرارة 40 م (اقل من 45) حوالي ساعتين حتى الحصول على كتلة هشة، سريعة التفتت

ينقل الى هاون يرطب بالغول 40% (5%) من وزن المزيج، يمزج والكتلة الرطبة تصب في قوالب خاصة تعطي مضغوطات بقطر 4ملم وارتفاع 2ملم . بوزن (27 – 28 ملغ) للقرص الواحد،.

هذه الأقراص تذوب بسرعة في الفم،

يجب العمل بحذر شديد، وأن لا تمس الكتلة باليد لأن النتروغليسيرين ينفذ حتى من خلال مسام الجلد السليمة.

الجلسة الرابعة :(حثيرات معدة لصناعة المضغوطات)

المواد المساعدة المستعملة في تحضير الحثيرات المعدة للضغط:(راجع القسم النظري)

يجب أن يتوفر في هذه المواد المضافة عدد من الخصائص المتعلقة بعدم السمية، وعدم التأثير الفيزيولوجي الخاص، وعدم التنافر مع المواد الفعالة الموصوفة، وأن لا تشكل معها معقدات دوائية. كما يجب أن يحقق استعمالها أفضل الشروط المتعلقة بتحضير المضغوطات و خصائصها من قساوة وتفتت وهشاشة وغيرها.....أهم المواد المساعدة المستعملة:

1– الممددات:

2– المواد اللاصقة أو الرابطة:

هي مواد قادرة على تسهيل التصاق أجزاء المسحوق التي لا يمكنها الالتصاق ببعضها البعض مهما كان مقدار المطبق عليها كما هو الحال في مسحوق الفحم أو الفيناسيتين.

من جهة أخرى استعمال هذه المواد يخفف من الضغط الواجب تطبيقه للحصول على مضغوطات ذات قساوة معينة.

تصنف المواد اللاصقة إلى:

1– مواد لاصقة رطبة، 2– والى مواد لاصقة جافة

آ – المواد اللاصقة الرطبة:

هلامة النشا: بتركيز بين 2 و 15%

لعابية الصمغ العربي: بتراكيز بين 10 و 35%

لعابية صمغ الكثيراء: يستعمل بشكل خاص في تحضير المضغوطات القاسية جداً كمضغوطات المص مثلاً

لعابية الجيلاتين: بتراكيز 4– 10% وهنا نميز بين نوعين من الجيلاتين: الجيلاتين آ أو الحامض، والجيلاتين ب أو القلوي.

من المواد اللاصقة المستعملة أيضاً نذكر عدداً من مشتقات السلولوز المنحلة مثل: ميثيل سلولوز، وهيدروكسي ايثيل سلولوز، وهيدروكسي بروبيل سلولوز، والملح الصودي لكربوكسي ميثيل سلولوز.

ب – المواد اللاصقة الجافة:

أهمها السلولوز دقيق التبلور Avicel وهو بدوره يصنف حسب نسبة الرطوبة التي يحويها. كذلك مادة البولي فينيل بيروليدون

يطلب من الطالب معرفة أنواع الآفيسيل والفرق بينها.

3– المواد المفتتة:

تضاف هذه المواد لتسهيل انحلال المضغوطات أو تفتتها في الأنبوب الهضمي. ويتم ذلك بإحدى الآليتين: الانتباج أو العبور(wicking).

وإما أن تتفاعل هذه المواد مع حمض كلور الماء الموجود في المعدة مطلقة غاز بلا ماء الفحم. كما هو الحال عند استعمال ثاني فحمات الصوديوم وفحمات المغنيزيوم.

مطلوب معرفة الأنواع والأمثلة عن المفتتات الحديثة.

4– المواد المزلقة:

مطلوب : ذكر أمثلة والنسب التي تستخدم فيها.

5– المواد الملونة:

ماهو الهدف من تلوين المضغوطات؟

س: متى وكيف يضاف الملون؟؟؟

6– المواد الماصة:تضاف هذه المواد لامتصاص المواد السائلة التي تدخل في تركيب المضغوطات كالخلاصات والعطور وبعض الحلالات الزيتية.

من المواد المستعملة في هذا المجال نذكر:

المغنيزيوم أو فحمات المغنيزيوم (5–10%) من وزن الخلاصة. مع ملاحظة ما قد ينتج من استعمال مثل تلك الماصات من تنافرات، ويستعمل الأيروزيل في حالة الخلاصات النباتية، والكاؤلان وفوسفات الكالسيوم الثلاثية والبانتونيت في حالة الحلالات الزيتية.

تحضير الحثيرات المعدة للضغط:

يتم تحضير الحثيرات المعدة للضغط، إما بطريقة التحثير الرطب أو طريقة التحثير الجاف.

خصائص الحثيرات المعدة للضغط: (راجع القسم النظري)

يجب أن يتوفر في الحثيرات المعدة للضغط بعض الصفات الضرورية لتسهيل ضغطها وللحصول على مضغوطات جيدة. تتأثر هذه الصفات إلى حد كبير بتركيب السائل المحثر، وبطريقة التحثير المتبعة.

حثيرات معدة للضغط: وكيف نحسب وزن المضغوطة النهائي؟ و عدد المضغوطات الناتجة؟

حثيرات السلفاتيازول المعدة للضغط

المزيج I

سلفاتيازول	25 غ
نشا البطاطا	2.5 غ

المزيج II

هلامة النشا 10% م. ك.

المزيج III

نشا البطاطا	2 غ
تالك	0.5 غ
شحمات المغنيزيوم	0.25 غ

لأجل 50 مضغوطة حيث تحوي الواحدة 0.5 غ من السلفاتيازول

طريقة التحضير:

آ– تحضير هلامة النشا: لتحضير 100 غ من هلامة النشا، يمدد 10 غ من النشا في كمية من الماء البارد (20 مل). يضاف ممدد النشا مع التحريك المستمر، إلى 80 مل من الماء الغالي، يتابع التسخين مع التحريك المستمر حتى تتكون عجينة شفافة. تبرد الهلامة مع استمرار التحريك.

ب– تحضير الحثيرات: يحضر مزيج متجانس من السلفاتيازول ونشا البطاطا (المكونات I).

يرطب هذا المزيج في هاون مناسب بإضافة هلامة النشا بالتدريج وبكميات قليلة في كل مرة، مع المزج الجيد للكتلة حتى الحصول على عجينة متجانسة ذات قوام مناسب للتحثير (من الضروري تحديد الكمية المستعملة من هلامة النشا بالطريقة المناسبة، ولنفرض أن كمية هلامة النشا المستعملة كانت 12 غ).

تحثر الكتلة الرطبة بإمرارها من خلال فتحات المنخل. توزن الحثيرات الرطبة الناتجة (لنفرض أن وزنها كان 38 غ).

تفرش الحثيرات على شكل طبقة رقيقة، وتجفف في فرن التجفيف بدرجة حرارة تتراوح بين 50 و 60°م. قبل تجفيف الحثيرات نهائياً، تخرج من فرن التجفيف وتجانس الحثيرات بإمرارها عبر منخل بفتحات (1 ملم) ثم تعاد إلى فرن التجفيف لمتابعة تجفيفها.

توزن الحثيرات الجافة (ولنفرض أن وزنها كان 29 غ).

تنخل الحثيرات الجافة باستخدام منخل ناعم لإزالة الأجزاء الناعمة، ثم توزن من جديد (لنفرض أن وزنها كان 28.5 غ).

من جهة أخرى، يحضر مزيج متجانس لمساحيق نشا البطاطا والتالك وشحمات المغنيزيوم (المكونات III). يضاف هذا المزيج إلى الحثيرات المحضرة سابقاً ويمزج جيداً بواسطة الملوق حتى الحصول على مزيج جيد التجانس. بذلك تكون الحثيرات جاهزة للضغط.

من المهم تحديد وزن المضغوطة التي تحتوي على المقدار الموصوف من المادة الفعالة. فالمضغوطة يجب أن تحتوي في مثالنا على 0.5 غ من السلفاتيازول. لذلك قبل ضغط الحثيرات المحضرة سابقاً، يجب حساب وزن المضغوطة. أو كمية الحثيرات التي ستتحول إلى مضغوطة، بحيث تحوي هذه المضغوطة أو هذه الكمية من الحثيرات 0.5 غ من السلفاتيازول.

يمكن تحديد وزن المضغوطة بالاعتماد على المعطيات الموجودة في الوصفة.

والمعطيات الحاصلة أثناء مختلف مراحل تحضير الحثيرات، وذلك كما يلي:

(علماً أن المعطيات الممثلة لكمية الحثيرات الناتجة أثناء مراحل التحضير هي معطيات وضعت على سبيل المثال وليست دقيقة، وأن المعطيات الواجب استعمالها أثناء إجراء الحساب هي المعطيات الموجودة فعلاً أثناء التحضير):

وزن المادة الدوائية (سلفاتيازول)	25 غ
وزن المواد الممزوجة مع المادة الدوائية (نشا)	2.5 غ
وزن السائل المرطب (هلامة النشا)	12 غ
الوزن النظري للكتلة الرطبة	39.5 غ

وزن الحثيرات الرطبة الناتجة 38 غ

وزن الحثيرات بعد التجفيف 29 غ

وزن الحثيرات بعد النخل 28.5 غ

وزن مزيج المواد المفتتة والمزلقة (III) 2.75 غ

مجموع وزن الحثيرات المعدة للضغط: 31.25 غ

عدد المضغوطات التي يمكن تحضيرها اعتباراً من كمية المادة الدوائية الموصوفة:

25/0.5 = 50 مضغوطة

وزن الكتلة الرطبة الموافقة لكل مضغوطة: 39.5 / 50 = 0.79 غ

عدد المضغوطات التي يمكن تحضيرها اعتباراً من الحثيرات الرطبة الناتجة:

38 / 0.79 = 48 مضغوطة.

بعد التجفيف، فان 29 غ من الحثيرات الجافة تحوي المادة الدوائية الموجودة في 38 غ من الحثيرات الرطبة، وأن 28.5 غ من هذه الحثيرات الجافة هي المستعملة لصنع المضغوطات (بعد النخل).

عدد المضغوطات التي يمكن تحضيرها اعتباراً من الحثيرات بعد النخل:

$$\frac{48 \times 28.5}{29} = 47 \text{ مضغوطة.}$$

وهكذا فان الوزن النهائي للمضغوطة بعد إضافة المواد المزلقة والمفتتة:

31.25 / 47 = 0.665 غ

يفضل أن تزاد كمية المادة الفعالة بنسبة معينة تعادل تقريباً نسبة الضياع التي تحصل عادة في مثل هذه المحضرات (كأن نزيدها بنسبة 10% مثلاً).

الجلسة العملية الخامسة

تعليم الطلاب على آلة الضغط وكيفية العمل عليها وتحضير مضغوطات كلور الصوديوم، ثم اجراء الفحوصات المطلوبة. (كل مجموعة تحضر 10 مضغوطات)

حضر 50 مضغوطة من كلور الصوديوم بوزن 0.9 غ لكل مضغوطة

التحضير: تسمح البنية البلورية لكلور الصوديوم بضغطه مباشرة، لذلك لا نحتاج لعامل رابط، كذلك فان كلور الصوديوم سهل الانسياب في قمع التغذية، فهو لا يحتاج إلى مزلق، وأيضاً لا يحتاج إلى ممدد، لأن كميته كبيرة.

نأخذ 25 غرام من كلور الصوديوم المبلور، والمتجانس الأبعاد، وذلك بإمراره من خلال منخلين: الأول أبعاد فتحاته 500 مكرون، والثاني 250 مكرون.

يؤخذ كلور الصوديوم المحجوز على المنخل الثاني الذي له أبعاد بينهما ويجفف بدرجة حرارة 45م لمدة نصف ساعة للتخلص من الرطوبة الزائدة، والتي تعيق انسيابيته في قمع التغذية لآلة الضغط. تؤخذ الكمية اللازمة من كلور الصوديوم ويضبط وزن المضغوطة في آلة الضغط ثم نباشر عملية ضغط المسحوق للحصول على المضغوطات المطلوبة.

الفحوصات الواجب إجراؤها على المضغوطات:

1- فحص القساوة: يتم على جهاز الأرويكا على ألا تقل قساوة المضغوطة عن 3 – 5 كغ.

2- فحص الانحلال: يتم على جهاز خاص، وإذا لم يتوفر نضع المضغوطات في بيشر يحتوي 50 مل من الماء بحرارة 37°م. تـرج المضغوطات من وقت لآخر باليد ويحسب الزمن اللازم لانحلال المضغوطة.

ملاحظة: على الطلاب تقديم تقرير يتضمن نتائج الفحوصات المقررة، ومعرفة استعمال هذه الوصفة. (فحص تجانس الوزن، فحص القساوة، فحص التفتت، فحص الهشاشة).

مضغوطات أملاح البروم (نظري)

المطلوب تحضير 100 مضغوطة وفق الصيغة التالية:

بروم البوتاسيوم	150 ملغ
بروم الصوديوم	150 ملغ
بروم الأمونيوم	150 ملغ

الأوزان المقترحة من أجل مضغوطة واحدة

التحضير:

يوزن ما يكفي لتحضير 100 مضغوطة، توضع المساحيق في هاون، ثم تسحق كل مادة لوحدها. يمزج مجموع المساحيق السابقة بشكل جيد ثم يضاف إليها شحمات المغنيزيوم بنسبة 0.5% من وزن المساحيق الكلي، يتابع المزج حتى التجانس التام، ثم ينقل المزيج إلى قمع آلة الضغط، ويضبط الوزن والقساوة يدوياً بحيث تكون القساوة 4–6 كغ،

بعدها يتابع الضغط آلياً للحصول على المضغوطات المطلوبة.

ملاحظة 1: إن الأملاح السابقة لها بنية بلورية تمكن من ضغطها مباشرة دون إضافة عامل رابط، وهي أملاح ذوابة بالماء لذلك لا حاجة لإضافة مفكك، لكن يجب استعمال 0.5% شحمات المغنيزيوم لمنع التصاقها بالمكابس وتجنب الحصول على مضغوطات منقرة.

ملاحظة 2: مطلوب معرفة المعلومات المتعلقة بالأملاح السابقة وإجراء الفحوصات اللازمة وتقديم تقرير في نهاية الجلسة العملية.

فحص المضغوطات المحضرة بشكل عام :

1– فحص تجانس الوزن: تؤخذ عينة من 20 حبة ويحسب الوزن الوسطي للحبة ($\bar{X}$) ثم توزن كل حبة بشكل إفرادي ويسجل وزنها (Xi). تحسب الفروق بين الأوزان الافرادية للحبوب وبين الوزن الوسطي (X-Xi) ثم تحسب النسبة المئوية لهذه الفروق.

تكون الحبوب مقبولة من حيث تجانس الوزن، عندما تتجاوز النسبة المئوية للفرق لحبتين على الأكثر النسبة المئوية المسموح بها والمذكورة في الجدول 2، وعندما لا تتجاوز النسبة المئوية للفرق لأية حبة ضعف النسبة المسموح بها.

الجدول 2: الفروق المسموح بها بالنسبة للحبوب غير الملبسة حسب دستور الأدوية العالمي.

وزن الحبة الوسطي	النسبة المئوية المسموح بها
13– 130 ملغ	%10
130– 324 ملغ	%7.5
أكبر من 324 ملغ	%5

مثال: نفترض أننا نجري فحص تجانس الوزن على عينة عشوائية مؤلفة من 10 أقراص، وأن الوزن الإجمالي لهذه الأقراص كان 215 سغ (2150 ملغ). فالوزن الوسطي للحبة هو 21.5 سغ (215 ملغ).

ولنفرض أن الأوزان الإفرادية للحبوب كانت على الشكل التالي: 21، 22، 21.5، 22.5، 20.5، 22، 21.5، 22، 21، 21 سغ. نرتب المعطيات السابقة في جدول كما هو مبين في الجدول:

ملاحظة: يفضل التخلص من الفواصل وبالتالي التحويل الى ملغ.

الوزن الإفرادي Xi	الوزن الوسطي $\bar{X}$	الفرق بين الوزن الإفرادي والوزن الوسطي $\bar{X}$ -Xi	النسبة المئوية للفرق %($\bar{X}$ –Xi)
21	21.5	0.5−	2.32
22		0.5+	
21.5		0	
22.5		1+	4.6
20.5		1−	4.6
22		0.5+	
21.5		0	
22		0.5+	
21		0.5−	
21		0.5−	
المجموع = 215		مجموع الفروق = 0	

بما أن النسبة المئوية لأكبر فرق (4.6%) لا تتجاوز النسبة المئوية المسموح بها لمثل هذه الحبوب، وهي 7.5 حسب الجدول (1) المذكور سابقاً يمكننا القول أن الحبوب مقبولة من حيث تجانس الوزن.

2- فحص تفتت الأقراص:

يتم العمل في جهاز خاص أو ضمن بيشر زجاجي: يتم بوضع حبتين من الحبوب المحضرة في بيشر يحوي 50 مل ماء مقطر مسخّن لدرجة 37± 2°م.

يحرك الوعاء من وقت لآخر مع الحفاظ على درجة الحرارة طيلة مدة الفحص ويضبط الزمن حتى تفقد الحبوب شكلها الكروي وتصبح بشكل أجزاء أو فتيتات صغيرة.

يجب ألا يتجاوز الزمن مدة 30 دقيقة في الأقراص غير الملبسة.

أما بالنسبة للأقراص الملبسة تلبيساً معوياً فيجب التأكد أولاً من عدم انحلالها فترة 1- 3 ساعات في العصارة المعدية المركبة، ومن ثم انحلالها أو تفتتها في العصارة المعوية الاصطناعية.

فحص الهشاشة:

ويتم بجهاز فحص الهشاشية بتطبيق سرعة 25 دورة/ دقيقة لمدة 4 دقائق. (يجب أن تكون أقل من 1%)

Friability
Friability determined by taking sufficient number of tablets using Friabilator at 25rpm for 4 min. Initially tablets cumulative weight was taken (w0) and subjected to 100 free falls of 6 inches in the Friabilator. After the operation the tablets were reweighed (w). The friability

$$f = 100 \text{ X } \left(1 - \frac{w}{w_0}\right)$$

فحص القساوة: يتم باستخدام عدة أنواع من الأجهزة بشكل عام تكون القساوة أكثر من 3 كغ

الجلسة العملية السادسة:

أولاً: تحضير مضغوطات الأسبرين بطريقة الضغط المضاعف: تتم باشراف المشرف على الجلسة العملية

تتم بتحضير مضغوطات من الأسبرين مع النشا بنسبة 500 ملغ أسبرين للمضغوطة و40ملغ نشا للمضغوطة الواحدة لأن الأسبرين غير منحل نضغط (50 مضغوطة) كبيرة الوزن 8-10 غ ، ثم تكسر بآلة التحثير الجاف

العمل:

تجفف كمية النشا جيداً، ذلك أن رطوبته البدئية قد تصل أحياناً إلى 15%؛

يمزج الأسبرين مع النشا، وتحضر مضغوطات كبيرة تزن الواحدة منها 8–12 غرام، وذلك باستعمال آلة ضغط متناوبة، ثم تكسّر المضغوطات الناتجة بإمرارها في آلة التحثير الجاف.

تمرر الحثيرات الناتجة من خلال منخل أبعاد فتحاته 600 ميكرون، أو تجانس أبعاد الحثيرات الناتجة باستعمال المحثرة الهزّازة المزودة بمنخل قطر فتحاته 1 ملم، يوزن الناتج وتحدد كمية النشا المفكك 5% والتالك 2%, وحمض الشمع 0.5%، يمزج الجميع مدة 10 دقائق ضمن عبوة بلاستيكية مناسبة ويتابع العمل كما ذكر سابقاً.

ثانياً: تحضير مضغوطات أسبرين بطريق الضغط المباشر: (تحتفظ كل مجموعة بخمس مضغوطات نهائية لمقارنة النتائج لفحص القساوة والتفتت مع المضغوطات التي ستحضر بطريقة التحثير بال PVP الغولي بنفس الجلسة وتسجل النتائج) طبعا المضغوطات النهائي بكلا الطريقتين يجب أن تكون بنفس الوزن تقريباً .

Acetylsalicylic Acid Tablets (Direct Compression)

Bill of Materials			
Scale (mg/tablet)	Item	Material Name	Quantity/1000 Tablets (g)
400.00	1	Acetylsalicylic acid (crystalline) (Merck)	400.00
99.00	2	Ludipress®	99.00
1.00	3	Stearic acid	1.00
15.00	4	Kollidon® CL	15.00

ثالثاً: تحضير مضغوطات الأسبرين بالتحثير ب PVPالغولي (ملاحظة: هناك عدة طرق لتحضير مضغوطات الأسبرين وذلك حسب نوع الأسبرين المتوفر في المخبر(محثر أم غير محثر)

الصيغة:

أسبرين (بلورات)	500 ملغ/ مضغوطة
نشا	20 ملغ / مضغوطة
محلول PVP الغولي 20%	مك
شمعات المغنيزيوم	5 ملغ

التحضير : حسب الطريقة العامة مزج، تحثير ، تجفيف، مجانسة أبعاد، اضافة المزلق ثم الضغط

الجلسة العملية السابعة: مذاكرة

الجلسة الثامنة:

أولاً: تحضير مضغوطات أسبرين أطفال بحيث كل مضغوطة تحوي:

أسبرين	100ملغ
سكرين صودي	0.75 ملغ
حمض ليمون لا مائي	7.5 ملغ
كربونات الكالسيوم	25 ملغ
ملون	
منكه	

التحضير:

بالتحثير الرطب باستعمال محلول الـ PVP الغولي بنسبة 20%.

ثانياً: تحضير مضغوطات فوارة:فيتامين C

Vitamin C Effervescent Tablets

Bill of Materials			
Scale (mg/tablet)	Item	Material Name	Quantity/1000 Tablets (g)
1000.00	1	Ascorbic acid (crystalline)	1000.00
800.00	2	Sorbitol (crystalline)	800.00
150.00	3	Anhydrous citric acid	150.00
660.00	4	Sodium bicarbonate	660.00
80.00	5	PEG-6000 (powder)	80.00
QS	6	Lemon flavor	QS
QS	7	Cyclamate sodium	QS
QS	8	Saccharin sodium	QS

MANUFACTURING DIRECTIONS

Dry the sodium bicarbonate for 1 hour at 100°C, mix with the other components, pass all through an 0.8-mm sieve, and press with high compressive force at a maximum atmospheric relative humidity of 30%. Compress 2690 mg in 20-mm biplanar punches.

ملاحظة: تقسم المقادير الموصوفة لكل قرص على 2 وذلك حسب مكبس آلة الضغط الموجود في المخبر.

ملاحظة: يجب اختبار الفوران للمضغوطة.

الجلسة التاسعة:

دراسة تأثير نسبة العامل الرابط ونوع العامل الرابط على قساوة مضغوطات الباراسيتامول

1- هلامة النشا : 5% و 10% و15% و 20% و25%

2-الصمغ العربي (1و5و10و15و20%) أو صمغ التراغاكانت (1و1.5 و 2 و2. 5 و 3%)

الصيغة:

باراسيتامول	500 ملغ/ مضغوطة
لاكتوز	50 ملغ / مضغوطة
عامل رابط	مك

عامل مفتت 60 ملغ للمضغوطة

شمعات المغنيزيوم 5 ملغ

مطلوب تحضير 50 مضغوطة

تحضير أقراص Chewable

صيغة (1)

Acetaminophen Chewable Tablets

Bill of Materials			
Scale (mg/tablet)	Item	Material Name	Quantity/1000 Tablets (g)
300.00	1	Acetaminophen, milled (Hoechst)	300.00
600.00	2	Sucrose, milled	600.00
550.00	3	Kollidon® CL-M	550.00
30 .00	4	Orange flavor (FDO)	30.00
30 .00	5	Strawberry flavor (FDO)	30.00
60.00	6	Kollidon® 30	60.00
QS	7	Ethanol (96%)	-425.00

MANUFACTURING DIRECTIONS

Granulate mixture of items 1 to 5 with solution of items 6 and 7, pass through a sieve, and press with medium compression force. Average weight of tablet is 1620 mg using a 20-mm biplanar punch. Taste is sweet, fruity, and only very slightly bitter.

يناقش الطلاب لماذا اخترنا هذا النوع من سائل التحثير دون غيره ، وما هي الخيارات الأخرى الممكنة.

صيغة (2)

Aluminum Hydroxide and Magnesium Hydroxide Chewable Tablets

Bill of Materials			
Scale (mg/tablet)	Item	Material Name	Quantity/1000 Tablets (g)
320.00	1	Aluminum hydroxide (Dried Gel)	320.00
320.00	2	Magnesium hydroxide powder	320.00
32.00	3	Sucrose	32.00
288.40	4	Mannitol	288.40
QS	5	Povidone (Plasdone®) (10% solution in equal parts water and alcohol)	QS
12.90	6	Glycerin	12.90
19.20	7	Magnesium stearate	19.20
6.40	8	Fumed silica	6.40
0.30	9	Oil of peppermint	0.30

MANUFACTURING DIRECTIONS

Mix items 1 to 4 in a suitable blender; add item 6 to item 5, and use this combination to moisten the mix of items 1 to 4. Granulate by passing through a 20-mesh screen. Add and thoroughly mix items 7 to 9, and compress using 0.5-inch, flat-face, beveled-edge punches.

الجلسة العملية العاشرة:

(1)- تحضير مضغوطات بيزاكوديل مديدة التحرر:

Bisacodyl Delayed-Release Tablets

Bill of Materials			
Scale (mg/tablet)	Item	Material Name	Quantity/1000 Tablets (g)
05.00	1	Bisacodyl	5.00
20.00	2	Cellulose (microcrystalline) (Avicel™ PH102)	20.00
45.27	3	Lactose (spray dried)[a]	45.27
04.00	4	Maize starch (dried)[b]	4.00
00.73	5	Magnesium stearate	0.73

[a] Particle size distribution: minimum, 98% 250 µm, 30 to 60% 100 µm; maximum 15% 45 µm.

[b] LOD NMT 4.5%, when dried at 120°C for 4 hours.

MANUFACTURING DIRECTIONS

Handle bisacodyl carefully; it can cause itching if it comes into contact with skin. Over-mixing of lubricants reduces the hardness. Check the temperature and relative humidity of the room before beginning processing. Limit relative humidity to 50 to 60% and temperature to 27 to 30°C. Mix items 1 and 2 in a stainless steel drum for 2 to 3 minutes. Pass the mixed powder through a 500-µm sieve using sifter. Collect in stainless steel drum. Pass item 3 through a 500-µm sieve using sifter. Collect in stainless steel drum. Load the sieved material into the drum mixer, and mix for 5 minutes. Mix items 4 and 5 in a polyethylene bag for 1 minute. Pass the mix through a 250-µm sieve. Collect in a polyethylene bag. Add 3 to 5 g powder to it, and mix for 1 minute. Add this mixture, and mix for 1 minute in a drum blender. Check the moisture content (limit: 1.0 to 1.5%). Compress the granules using a rotary tabletting machine; 6-mm biconvex tablets have an average weight of 750 mg and hardness of 4 to 5 kp. Apply enteric coating.

ملاحظة:1- التأكيد على شروط التحضير من حرارة ورطوبة نسبية لمكان التحضير

2-طريقة مزج المساحيق مع بعضها

1- بعد الحصول على هذه المضغوطات يلزمها تلبيس معوي (ماذا نعني بذالك وماهي المواد التي تؤمن هذا التلبيس)

صيغة للمناقشة:

Charcoal Tablets

Bill of Materials			
Scale (mg/tablet)	Item	Material Name	Quantity/1000 Tablets (g)
250.00	1	Activated charcoal	250.00
150.00	2	Bolus alba (Merck)	150.00
28.00	3	Kollidon® 25	28.00
38.00	4	Acacia gum	38.00
QS	5	Water + isopropanol (10 + 3)	575.00 mL
15.00	6	Cremophor EL	15.00
QS	7	Isopropanol	300.00 mL

MANUFACTURING DIRECTIONS

Granulate mixture of items 1 to 4 with item 5, and pass through a 1-mm sieve. Dry until a relative powder humidity of 90% is reached. Add solution of items 6 and 7, and pass again through a 0.8 mm sieve. Dry the granules, and press into 481-mg tablets using low compression force and 12-mm planar punches. Dry the obtained tablets.

الجلسة الحادية عشر:

تحضير كابسولات الباراسيتامول مع فوسفات الكودئين

الكابسولات Capsules

التعريف Definition

الكبسولات: شكل صيدلاني صلب مؤلف من مواد دوائية محاطة أو ضمن غطاء رقيق من الجيلاتين. هذا الغطاء من الجيلاتين قد يكون صلباً أو ليناً، ويعتمد هذا على المكونات الموجودة. فإذا كانت محتويات الكبسولات مسحوق فإن الجيلاتين يكون قاسي. أما إذا كانت محتويات الكبسولات عبارة عن زيوت (زيت السمك مثلاً أو فيتامين E) فإن الكبسولات تكون لين.

وبشكل عام الكبسولات معدة كي تُبلع عن طريق الفم، لكن في المشافي ولتسهيل التناول أحياناً تُفتح الكبسولة أو تسحق الحبوب لتُمزج مع الطعام أو الشراب، خاصة بالنسبة للأطفال أو المرضى الغير قادرين على بلع الأشكال الصيدلانية الصلبة.

س : ماهي سواغات الكابسولات؟؟؟؟

المواد التي تعبأ في الكبسولات: يمكن أن تعبأ الكبسولات بالمواد التالية:

1- مساحيق، 2- حثيرات، 3- حبوب صغيرة، 4- معجون، 5- كبسولات، 6- حبوب.

راجع القسم النظري لمزيد من المعلومات حول الكابسولات

حضر الكابسولات التالية :

ناقش الوصفة، وبعد التحضير أجري فحص تجانس المحتوى (وزنا)

Acetaminophen with Codeine Capsules

Active ingredient:	Acetaminophen	325 mg
	Codeine phosphate	30 mg
Disintegrant:	Sodium starch glycolate	? %
Lubricant/ glidants:	Magnesium stearate, stearic acid	? %

فحص الكبسولات Capsules testing

1- اختبار تفتت الكبسولات Disintegration Test for Capsules

يتم بوضع الكبسولات في سلة مغمورة في الماء المقطر بدرجة حرارة 37°م، بحيث يغمر بمعدل 30 مرة في الدقيقة ويحسب الزمن الذي تتحول فيه الكبسولة إلى كتلة لينة من قشور الكبسولة فقط.

2- اختبار ذوبان الكبسولات Dissolution Test for Capsules

يتم في جهاز الذوبان الخاص، حيث يجب أن تذوب الكبسولة بشكل كامل.

3- فحص اختلاف الوزن: يتم كما يلي:

بالنسبة للكبسولات القاسية: توزن عشر كبسولات إفرادياً وينزع المحتوى، توزن القشور الفارغة إفرادياً ويحسب الوزن الصافي للمحتويات بالطرح subtraction. من نتائج المعايرة لمحتوى كل كبسولة يتم تحديد المادة الفعالة في كل كبسولة.

بالنسبة للكبسولات اللينة: يحدد الوزن الإجمالي لعشر كبسولات سليمة إفرادياً، بعد ذلك تُفتح كل كبسولة بالقطع بمقص حاد وتنزع المحتويات بالغسل بمذيب مناسب، يترك المذيب ليتبخر بدرجة حرارة الغرفة خلال مدة 30 دقيقة, توزن القشرة إفرادياً ويتم حساب المحتويات الصافية، ومن نتائج المعايرة يتم تحديد المحتوى من المادة الفعالة في كل كبسولة.

4- تجانس المحتوى Content Uniformity

إن مقدار المادة الفعالة في كل كبسولة يجب أن يكون من 85% إلى 115% من المقدار المعلن عنه في اللصاقة وذلك

لتسع أو عشر كبسولات دون أن تكون أي كبسولة خارج مجال 70% إلى 125% من المقدار المعلن على اللصاقة.

5- اختبار الثبات

يجب اختبار تأثير العوامل الخارجية من حرارة ورطوبة وضوء على ثبات الكبسولات وثبات المكونات الفعالة داخلها، وتحديد نصف عمر الدواء على الرف، وذلك من خلال اختبار الثبات المسرّع.

6- اختبار تغلغل الرطوبة داخل الكبسولات

يعين دستور الأدوية الأمريكي USP درجة ومعدل نفاذ الرطوبة للكبسولة خلال مدة معينة من الزمن، يجب ألا تتجاوز الرطوبة نسب معينة يحددها الدستور.

وظائف للطلاب

- تكليف الطلاب بوضع صيغة كل مجموعة تضع صيغة وتناقش بها بالتفصيل

الصيغ المطلوبة من الطلاب:

1- تحضير مضغوطة حمض الفوليك (حسب مواصفات المادة الفعالة)
حمض الفوليك 5 ملغ

2- تحضير مضغوطة فيتامين B1 300 ملغ في كل مضغوطة

3- صيغة مضغوطة نسائية تحوي ميترونيدازول 500 ملغ

4- وضع ومناقشة صيغة مضغوطة متعددة الفيتامينات وملبسة سكرياً

5- صيغة مضغوطة للفينوباربيتال

6- مضغوطة بريدنيزولون USP
7- مضغوطة فوارة لتحضير غسول فموي (نظري)
8- مضغوطة فوارة للأسبرين
9- مضغوطة مضغ متعددة الفيتامينات USP
10- مناقشة صيغة كابسولات لينة تحوي زيت الثوم 25 ملغ