



ITTIHAD UNIVERSITY

الجمهورية العربية السورية
جامعة الإتحاد الخاصة

مدخل الى علم الصيدلة

العام الدراسي 2018-2019

الفصل الدراسي الثاني

د. أسامه ديوب

تعريف الصيدلة

هي علم دراسة وتحضير الأدوية وتقديم معلومات متعلقة بالدواء الى العامة من الناس. أتت هذه الكلمة من أصل هندي حيث أن اللفظ «صيدلي» منقول إلى العربية من الهندية من لفظ «جنداني» والجندن هو الصندل وكان الصندل الهندي من العطور المعروفة عند العرب واستعمله الهنود كدواء رديحاً من الزمن .



كما يعرف علم الصيدلة أيضاً بعلم العقاقير (الأقربازين) وهي كلمة فارسية الأصل. يهتم علم الصيدلة بدراسة كل من:

- أصل الدواء (نباتي، حيواني أو كيميائي).
- مكان تأثير الدواء وآلية تأثيره في الجسم.
- جرعة الدواء وطرق استخدامه.

لمحة عن تاريخ الصيدلة

حاول الإنسان منذ فجر التاريخ أن يعالج نفسه بنفسه من الأمراض بتناوله أجزاء من بعض النباتات المفيدة. بدأت القصة الحقيقية للمعالجة فعلاً مع الحيوانات، فعلى سبيل المثال عندما كانت الكلاب تشعر بالانحراف في صحتها كانت تأكل أعشاباً معينة لتهدئة اضطراب المعدة وكان الإنسان يلاحظ الحيوانات قوية الغريزة ليستدل منها على النباتات الصالحة والمفيدة. فعلى سبيل المثال لقد اعتاد أفراد شعب الانكا الذي يعيش في جبال الانديز بأميركا الجنوبية على مضغ أوراق نبات الكوكا كي تزيد من نشاطهم وقوة تحملهم، بالإضافة إلى شعورهم بالسعادة والانطلاق. ولا تزال بعض المجتمعات البدائية في أدغال أفريقية وأميركا الجنوبية تحتفظ بأدويتها وعقاقيرها الخاصة بها تتوارثها جيلاً بعد جيل بالخبرة والتجربة.

سنتكلم باختصار عن أهم الحضارات التي سهمت في تطور مهنة الصيدلة. ومنها:

1- الصيدلة عند الصينيين

كتب الصينيون أول دستور للأدوية عام 3000 قبل الميلاد، كان الدستور يتألف من ٥٢ مجلداً ذكر فيه جميع الأدوية التي كانت مستعملة في ذلك الزمان.

أما الظاهرة التي انفرد بها علماء الصين فهي تجربة الأعشاب على أنفسهم دون تجربتها على الحيوان أولاً، حيث يعزى إليهم اكتشاف نبات الايفيدرا الذي استخلص منه العلماء مادة الافدرين المستعملة في الطب الحديث

وتدخل في العديد من المستحضرات الصيدلانية. استعمل الصينيون كذلك المراهم والضمادات والحمامات الباردة والساخنة والتدليك.

2- الصيدلة في بلاد ما بين النهرين

تعاقبت على هذه البلاد حضارات متتالية فلقد سكن السومريون العراق منذ حوالي ٤٠٠٠ ق.م وكانت لهم حضارة براقة ورثها عنهم البابليون ثم الآشوريون.

استعمل البابليون الأمزجة والأشربة والحقن الشرجية والمغليات والحقن المهبلية والكمادات والتبخيرات والزيوت والدهون. كما ورد في ألواحهم الطينية أنهم حضرا ٢٥٥ دواءً عشبياً و ١٢٠ دواءً معدنياً. ودلت ألواح الطين هذه كذلك على أن أطباء وصيدلة بابل نظموا طريقة مبتكرة لدراسة الأعشاب إذ خصصوا عموداً لاسم العشب، وعموداً ثانياً لاسم المرض، أما العمود الثالث فكان مخصصاً لطريقة تحضير الدواء من العشب، والعمود الرابع كان يحتوي على الإرشادات وكيفية استعمال الدواء.

3- الصيدلة عند المصريين

يعتمد البحث في تاريخ الطب والصيدلة عند المصريين القدماء على دراسة أوراق البردي الطبية التي سجل عليها



المصريون الوصفات الطبية ومن أشهر البرديات هي بردية ايبرس التي تحتوي على ٨١١ وصفة طبية .

استخدم المصريون في تحضيرهم للأشكال الصيدلانية الهاون ويد الهاون والمناخل والموازن وقاموا بتركيب أشكال صيدلانية عديدة كالتحاميل والغراغر والحبوب والنشوقات والغسولات والمراهم واللصاقات والحقن الشرجية.

4- الصيدلة عند الاغريق

يعتبر الاغريق من أكثر الحضارات التي أثرت في تاريخ الطب والصيدلة. فقد كان لعلماء الإغريق باع طويل في



حقلي الطب والصيدلة، ولهم فضل كبير في إنشاء المدارس التي كانت تهتم بهذين العلمين.

ولم تبدأ الصيدلة كعلم ذي أصول إلا منذ ظهور أبقرراط (أبو الطب) الذي عرف الصيدلة والطب بشكل علمي وفصلهما عن الخرافات والشعوذة.

كذلك يعتبر أرسطو الذي دعوه (المعلم الأول) من أشهر

المشتغلين بالطب والصيدلة خلال عهدهم وقد بدأ أرسطو حياته كجامع للأعشاب والعقاقير. وضع أرسطو مؤلفات في مواضيع شتى منها: الحيوان، والتشريح المقارن، الفيزيولوجيا، وعالم الأجنة بالإضافة لمؤلفاته في الفلسفة، والمنطق والبيان، والسياسة والأخلاق، وعلم النفس.

5- الصيدلة عند الرومان

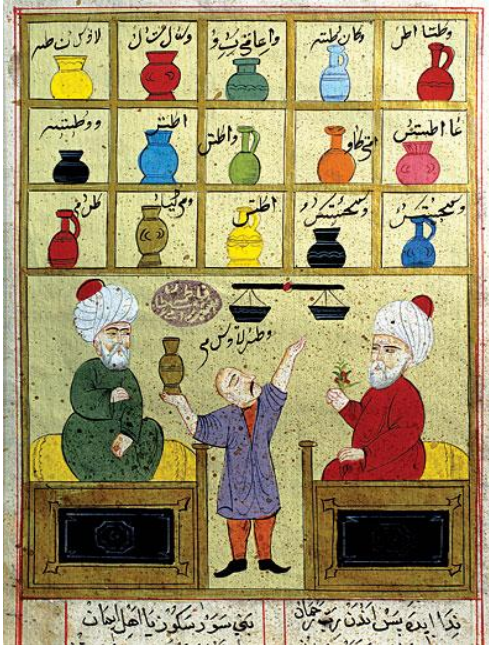


Galien

استفاد الرومان من حضارات الإغريق وقدماء المصريين عن طريق مدرسة الإسكندرية التي كانت تضم ٣٠٠ ألف مخطوطة مكتوبة على ورق البردي. ومن أشهر المشتغلين بالطب والصيدلة خلال عهدهم جالينوس (أبو الصيدلة). يعتبر جالينوس من أشهر المشتغلين بالمداداة والطبابة بعد أبقراط وقد ألف حوالي ٥٠٠ كتاب وأطروحة منها ٩٨ كتابا في الطب والصيدلة، وأصبح اسمه مرتبطاً بفئة هامة من المستحضرات الصيدلانية مازالت تحمل اسمه حتى الآن، وهي المستحضرات «الجالينوسية».

6- الصيدلة عند العرب

كان للعرب دور كبير في تطور مهنة الصيدلة من خلال:



- 1- تأسست أول صيدلية في القرن الثامن للميلاد في عهد الخليفة المنصور.
- 2- أول من أدخل التقييم المهني للصيدلة فعينوا لكل مدينة عميداً للصيدلة.
- 3- كما أدخلوا الوصفة الطبية وعلى الطبيب أن يحررها ويكتب الأدوية عليها.
- 4- أدخلوا نظام إجازة الممارسة أسوة بما هو معمول بالطب بحيث لا يسمح للصيدلي بممارسة المهنة إلا بعد اجتيازه الامتحان أمام المحتسب.
- 5- أول من نظم صناعة الطب وقيدها الخليفة العباسي المعتصم ففرض تأدية امتحان في الطب والصيدلة وأجرى أول امتحان للصيدلة عام 221 هـ.

من أشهر علماء الصيدلة عند العرب:

- أبو بكر الرازي: كتابه المشهور «الحوي» ويعتبر من أهم الكتب في التاريخ وأكثرها شمولاً، فهو موسوعة طبية صيدلانية كيميائية.

- ابن البيطار: الذي سافر إلى بلدان عديدة باحثاً ومفتشاً عن الأعشاب الطبية ويعتبر (أبو النبات العربي).



7- الصيدلة الحديثة

- ظهرت دساتير الأدوية في القرن 18. فقد صدر في هذا القرن عدد من الدساتير الطبية يبلغ عددها ٤٣ دستوراً، صدر أولها عام ١٧٠١ وآخرها عام ١٧٩٩ م.

- تطورت الصيدلة بشكل كبير في القرن 19 من خلال اكتشاف أشباه القلويدات، المنومات والمخدرات والمواد الكيماوية العضوية).

- ظهرت أول طبعة لمرجع مارتنديل عام 1924

أصبحت دراسة الصيدلة تعني بعلم رئيسية:

1- علم الصيدلانيات Pharmaceutics : يعني بتحويل مادة كيميائية لدواء آمن وفعال وتحديد جرعاته وكيفية تنقيته وتصنيعه لأشكال صيدلانية كالأقراص والمراهم والكبسولات.

2- علم تأثير الادوية Pharmacology : وهو يعني بالأدوية وتركيبها الكيماوي وتأثيراتها على الجسم.

3- علم حركية الدواء Pharmacokinetics : يهدف إلى معرفة تأثير الجسم على الدواء عن طريق تتبع مسار الدواء بدءاً من تناوله بدءاً من عملية الامتصاص إلى عملية الاطراح.

4- ديناميكية الدواء Pharmacodynamics : يهدف إلى معرفة تأثير الدواء على الجسم عن طريق معرفة طريقة عمل الدواء والعلاقة بين تركيز الدواء والتأثير الناتج عنه.

5- الصيدلانيات الجينومية Pharmacogenomics : يهدف إلى التعامل مع تأثير التنوع الوراثي على الاستجابة للأدوية في المرضى من خلال الارتباط مع فعالية الدواء أو سميته.

تعريف هامة

A. العقار Drug:



هو المادة الخام ذات الأصل النباتي أو الحيواني أو المعدني والتي تستعمل في تحضير الدواء. أنواع العقار:

- 1- عقاقير تستخرج من النباتات: مثل المورفين والديجوكسين.
- 2- عقاقير تستخلص من أصول حيوانية: مثل: الببسين (Pepsin)، وهو إنزيم يستخلص من الحيوانات الثديية، والأنسولين (Insulin)، الذي يستخرج من بنكرياس بعض الحيوانات الثديية.

1- عقاقير تستخرج من الحشرات: مثل: النحل الذي يمدنا بأدوية مانعة للتجلط، ومثبطة لسموم بعض الكائنات الدقيقة.

2- عقاقير تستخلص من البكتيريا والفطريات: ففطر الأرجوت الذي يصيب سنابل القمح، يفرز مادة "قلويدات الأرجوت" (Ergot Alkaloides)، التي تستخدم لوقف النزيف في الإنسان.

قد يكون العقار في صورته الطبيعية غير مستساغ، كما أن تركيزه داخل النبات قد يختلف من وقت لآخر وفقاً للظروف المناخية التي تؤثر على النبات. ولذلك تصنع العقاقير في شكل مقبول للمريض من خلال "المستحضر الدوائي" أو "الدواء". وقد يكون الدواء مكوناً من عقار واحد أو أكثر.

وكان الصيدلة، على مدى العصور السابقة، يقومون بتحضير معظم ما يبيعه من مستحضرات دوائية في صيدلياتهم. ولكن مع بداية القرن العشرين ظهرت الصناعة الدوائية الحديثة حيث تم اكتشاف العديد من الأدوية التي يتطلب تحضيرها وتصنيعها أجهزة خاصة. نتيجة لذلك كله تكونت شركات دوائية عملاقة استطاعت أن تقدم المستحضرات الدوائية في صور سهلت من تعاطيها وتداولها وتخزينها ونقلها.

B. الدواء Medicine:

الدواء هو كل مادة توصف وتهدأ من أجل العلاج، ويقصد بذلك إعادة الحالة الطبيعية لوظائف الأعضاء المريضة، أو المساعدة على الشفاء أو الوقاية من حالة مرضية. ورسمياً هو كل عقار مرخص الاستخدام قانونياً بعد التأكد من خلوه (نسبياً) من أي أضرار جسدية أو نفسية على الشخص المتعاطي له.



- يمكن أن يكون الدواء من أصل طبيعي (نباتي -حيواني- معدني)، أو من أصل نصف صناعي أو صناعي.

- هناك بين الدواء، والعقار، علاقة عموم وخصوص، إذ كل عقار دواء وليس كل دواء عقاراً. فمن الأدوية ما يستخلص من مصادر طبيعية ومصادر غير طبيعية.

تصنف الأدوية بشكل عام إلى ثلاث فئات:

أولاً: أدوية فوق الطاولة (Over-the-counter) : وهي أدوية آمنة يمكن تداولها وبيعها في الصيدليات والأسواق دون قيود أو شروط محددة.

ثانياً: أدوية خلف الطاولة (Behind- the-counter) : هي التي يقوم الصيدلي بصرفها دون الحاجة إلى وصفة طبية محررة من الطبيب.

وثالثاً: أدوية الوصفات فقط (Prescription only medicine) : وهي التي يحظر صرفها مطلقاً إلا بموجب وصفة طبية صادرة من الطبيب.

لكل دواء 3 أسماء :

الاسم العلمي: الذي يعطى فكرة عن التركيب الكيميائي للمستحضر بطريقة مفصلة وهو غالباً ما يكون طويلاً وصعباً. الاسم الكيميائي: وهو الاسم المتعارف عليه في دساتير الأدوية المعروفة.

الاسم التجاري :وهو الاسم الذي تطلقه الشركة المنتجة للدواء وعادة ما تختلف أسماء الأدوية من الناحية التجارية على الرغم من احتوائها على نفس المادة الكيميائية ونفس الجرعة تقريباً.

مثال:

الاسم العلمي: بارا-أسيتل- بارا-أمينوفينول

الاسم الكيميائي: باراسيتامول، أسيتامينوفين

الاسم التجاري: سيتامول ، بانادول

C. السم Poison:

أي مادة كيميائية أو نباتية أو حيوانية أو معدنية يؤدي تناول جرعة بسيطة منها إلى اضطراب أو خلل وظيفي معين، أو إحداث أضرار جسيمة على الصحة، نتيجة



خصائصها وآثارها الكيميائية. وقد تؤدي إلى الوفاة وفقاً لنوعيتها وكميتها وطريقة تناولها. ويرتبط هذا المصطلح بمصطلح "عقار" إذ قد يصبح العقار (المادة المستخدمة في العلاج) سماً إذا تم تناوله بكميات زائدة عن المطلوب أو زائدة عن الكمية التي تُحدث آثارها العلاجية المحددة. وهذا ما نراه في سوء استخدام البعض للعقاقير التي توصف لعلاج أمراض معينة، ويتناولها الفرد غير المريض بكميات زائدة بغرض الحصول على تأثيرات أخرى بعيدة عن التأثيرات الطبية العلاجية المعروفة، كما يحدث في حالات تناول بعض أدوية السعال ليس بغرض توقف السعال وإنما الحصول على حالات من النشوة أو النشاط نتيجة ما تحتويه هذه العقاقير من مواد لها تأثيرات نفسية.

ملاحظة: يعد الدواء سلاحاً ذا حدين، فهو دواء شافٍ للمرض إذا ما أُعطي في حدود الجرعة المقررة، أما إذا زادت كمية الدواء عن الجرعة العلاجية عن طريق الخطأ أو القصد فإن هذا الدواء يكون سماً في الجسم ويجب إتباع طرق علاجية معينة للتخلص من السم أو معالجة الحالة المرضية.

D. التأثيرات الجانبية:

هي كل ارتكاس غير مرغوب أو ضار ينتج من استعمال الدواء بالمقادير الدوائية.

E. التأثيرات السمية:

هي التأثيرات الضارة للدواء في العضوية، تحدث إثر استعماله بمقادير تفوق المقدار الدوائي، أو نتيجة تراكمه في العضوية.

- التأثيرات السمية الحادة: التي تنتج من إعطاء جرعة وحيدة كبيرة من الدواء تفوق المقدار الدوائي المنصوح به.

- التأثيرات السمية المزمنة: التي تحدث إثر إعطاء الدواء بمقادير متكررة (تعادل المقدار الدوائي أو تفوقه بقليل) تؤدي إلى تراكم الدواء في العضوية الحية.

F. العلاج:

هو الوسيلة المؤدية للشفاء كالمعالجة بالأشعة والحمامات المعدنية... الخ. هناك عدة أشكال للعلاج حسب الهدف (التوجه): فهناك علاج يهدف إلى إزالة سبب المرض، أو تخفيف أعراض المرض ريثما يتم الشفاء أو علاج وقائي.



علم الصيدلانيات **Pharmaceutics**:

هو أحد أهم فروع الصيدلة و يعتبر من أساسياتها وهو العلم الذي يعنى بصياغة وتصنيع وتصميم وثبات وفعالية الأشكال الصيدلانية الجرعية. الصيدلانيات هي التي تهتم بتحويل المواد الدوائية الخام إلى أقراص أو كبسولات أو كريمات أو حقن وكافة الأشكال الصيدلانية الأخرى التي يمكن تناولها من قبل المريض بشكل ذاتي أو بمساعدة الآخرين. لذلك يمكن اعتبار الصيدلانيات بأنه علم تصميم الأشكال الدوائية Dosage forms .

الشكل الصيدلاني Pharmaceutical form:

هو الشكل المركب من مادة أو أكثر والمحضر كي يطبق على العضوية داخلياً كالشرابات والمضغوظات أو خارجياً كالمراهم (أبسط شكل للدواء يمكن للمريض تناوله للحصول على المادة الفعالة المطلوبة).

المستحضر الصيدلاني Pharmaceutical preparation:

هو شكل صيدلاني جاهز ومغلف ومعد للاستعمال ومعبأ في عبوات مدون عليها اسم الدواء ومقادير الجرعات وطرق الاستعمال وعمر الدواء ورقم التسجيل وتاريخ التصنيع واسم الصانع.



الشكل الصيدلاني



المستحضر الصيدلاني

الفرق بين الشكل والمستحضر الصيدلاني:

الشكل الصيدلاني دواء محضر ولكنه غير معترف به، أي ليس له هوية كالمستحضرات الجاهزة التي تحمل مواصفات معينة بالمعلومات الموجودة على اللصاقة أو مطبوعة على العبوة للدلالة على أن هذه العبوة تحمل رخصة موافق عليها من وزارة الصحة.

الشكل الصيدلاني الجرعي:

الشكل الجرعي هو الشكل الفيزيائي أو المادي لجرعة المركب الكيميائي المستخدم على شكل دواء أو علاج والمخصص للإعطاء أو الاستهلاك.

قد يتوفر عدد من الأشكال الجرعية للدواء الواحد حسب الحالة المرضية. مثل في حالة الغثيان والاقياء المستمر لا تعطى الأدوية بالطريق الفموي انما يمكن إعطائها بطريق الحقن أو عن طريق المستقيم. قد يتطلب الأمر استخدام شكل جرعي معين من أجل أنواع معينة من الأدوية. ذلك بسبب عوامل معينة تتعلق بالثبات الكيميائي مثلاً الأنسولين لا يمكن إعطاؤه فمويماً لأنه يتخرب في المعدة وبذلك لا يستطيع أن يصل إلى هدفه العلاجي.

يتكون الشكل الجرعي من مجموع المادة الفعالة (Active Pharmaceutical Ingredient= API) + السواغ (Excipient).

المادة الدوائية الفعالة:

هي المادة الخام التي تملك تأثير دوائي محدد ومعدة للاستخدام في تحضير الأشكال الصيدلانية مثل المواد المسكنة للألم الباراسيتامول.

المادة المساعدة (السواغ):

هي مادة ليس لها تأثير دوائي محدد وتضاف إلى المادة الفعالة لإعطائها شكلاً يمكن تناوله من قبل المريض وبالتحكم بسرعة تحرر المادة الفعالة بعد إعطائها.

المتطلبات التي يجب توافرها في السواغات:

1- متوافقة (غير متنافرة): ألا تتنافر مع بعضها ومع المادة الدوائية كيميائياً أو فيزيائياً وهو شرط لازم وغير كاف.

2- خاملة: ألا يكون لها تأثير دوائي.

3- ذات ثباتية عالية.

4- أمانة عديمة السمية أو منخفضة السمية.

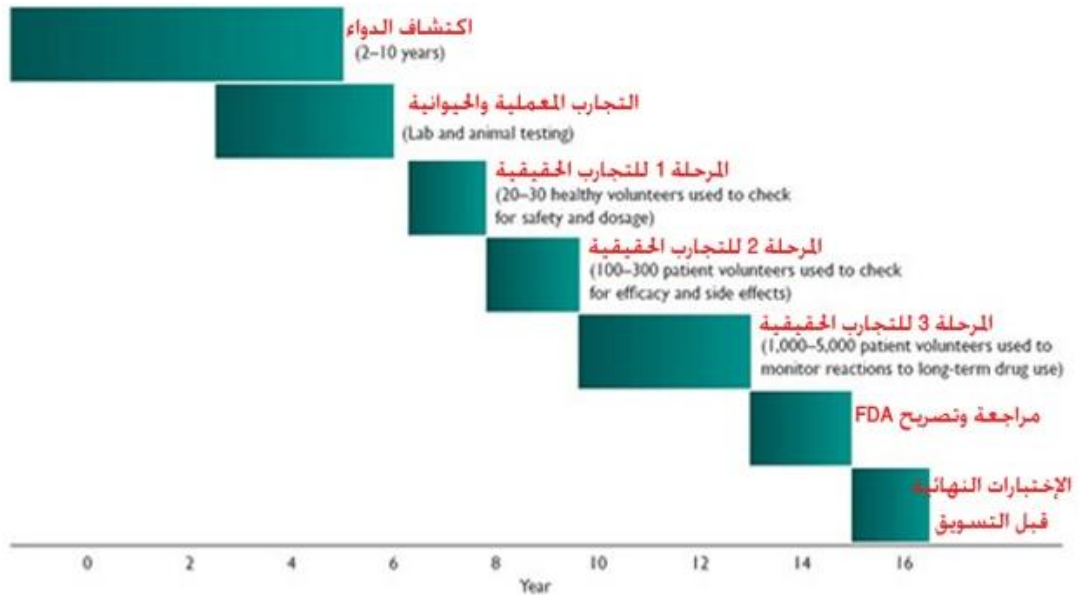
5- يفضل ألا تبدي طعماً أو لوناً أو رائحة.

وتختلف السواغات باختلاف الشكل الصيدلاني حيث أن السواغ المستخدم في الأقراص يختلف عما هو مستخدم في الشراب.

انتهت المحاضرة

مراحل اكتشاف و تصنيع الدواء

- 1- اكتشاف الدواء (2 – 10 سنوات).
- 2- الدراسات ما قبل السريرية
- 3- الدراسات السريرية (طور 1،2،3)
- 4- مراجعة و تصريح FDA
- 5- تصنيع الدواء و تسويقه
- 6- الاختبارات النهائية على المستحضر المصنع.



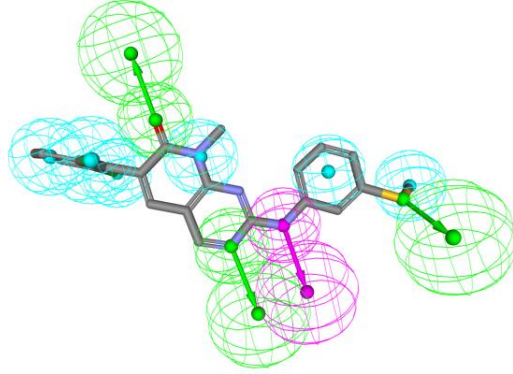
المراحل قبل السريرية والسريرية لصناعة الدواء من الفكرة إلى التصنيع والتطبيق والتسويق .

مراحل اكتشاف الدواء

- 1- اختيار المرض الهدف المراد علاجه.
- 2- اختيار مركب التحميل (lead compound) وهو مركب يملك قدرة محدودة ضد المرض الهدف و لكن لا يصلح أن يكون دواء للمرض الهدف.
- 3- تحديد صيغة و تركيب مركب التحميل.
- 4- تصنيع مماثلات لمركب التحميل ودراسة فعاليتها ضد المرض الهدف من خلال اجراء تغييرات في البنية الكيميائية

5- تحديد البنية الأساسية الكيميائية المسؤولة عن ظهور التأثير المضاد للمرض الهدف

6- تحسين البنية الكيميائية لتحسين فعالية المركب ضد المرض الهدف



الدراسات ما قبل السريرية

ندرس في هذه المرحلة:

1- سمية الدواء (على حيوانات: قوارض أو غير قوارض): يتم من خلالها دراسة العلاقة بين الجرعة والتأثير

كمفهوم الـ LD50 (Lethal Dose 50)

وهي تجربة روتينية يتم فيها حقن عدد كبير من الفئران بجرعات مختلفة من المادة الفعالة ثم تلاحظ ويسجل عدد الوفيات في خلال فترة زمنية وذلك بالنسبة لإجمالي العدد، ثم يتم حساب الجرعة التي تسببت في وفاة 50% من الفئران. وبناءً عليها يتم تحديد الجرعة التي سوف تستخدم في التجارب التالية وهي عشر (10/1) من الجرعة النصف مميتة.

2- دراسات بيولوجية تتعلق بالتأثير الدوائي للمادة الفعالة.

3- الدراسات الحيوية ADME (امتصاص- توزيع- استقلاب- إخراج) التي تتم بتطبيق هذه المادة على العضوية الحية (على الحيوانات أو على أغشية الخلايا المعزولة من الحيوانات).

4- الدراسات ما قبل التركيبية **Pre- formulation studies**: تقوم بدراسة الخواص الفيزيوكيميائية للمادة الفعالة (تعيين نقطة الانصهار- دراسة الخواص البلورية- الذوبانية والانحلال- ثابت التشرذم- معامل التوزع).

(a) تعيين نقطة الانصهار: تساعد في تعيين هوية المادة ونقاوتها. مثال: نقطة انصهار الاسبرين هي 138 درجة مئوية وإذا قيست درجة الانصهار وكانت أقل من ذلك فإن ذلك يشير إلى أن المادة ليست في الحالة النقية (مشوبة).

(b) دراسة الخواص البلورية: تفيد في تحديد الانسيابية، فعند العمل على نطاق إنتاجي كبير توضع المساحيق للمادة الفعالة في آلات ضخمة ويجب أن يكون انسيابها في هذه الآلات حر ومنتظم لمنع تكثف هذه المساحيق على بعضها البعض. ففي حال تكثفت هذه المساحيق لا نحصل على توزيع متساوي للمواد ضمن الأشكال الصيدلانية التي نقوم بتحضيرها. مثال : إذا قمنا بتحضير ألف مضغوظة لدواء معين فإنه يجب أن تكون كل

المضغوظات متجانسة من حيث الوزن (أي يجب أن يكون وزن كل المضغوظات متساوي تقريباً) والمحتوى (أي يجب أن تحتوي كل المضغوظات نفس المقدار المطلوب من المادة الفعالة).

(c) الذوبانية والانحلال: يتم استخدام الماء المقطر منزوع الشوارد (لتجنب حدوث أي تفاعلات كيميائية بين المادة الفعالة وشوارد الماء) في الصناعة الدوائية لأنه آمن عند دخوله إلى جسم الإنسان ومتوفر ورخيص الثمن. تكون ذوبانية المادة الفعالة في الماء :

أ- **جيدة**: يكون أمامنا الكثير من الطرق لتحضيرها بالشكل الصيدلاني المناسب (سائل – حقن – قطرات) وذلك حسب التأثيرات الفارماكولوجية للمادة.

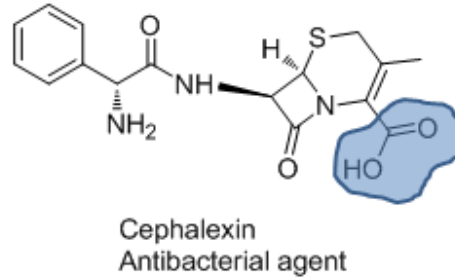
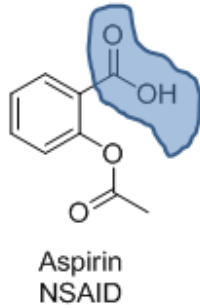
ب- **متوسطة**: يجب العمل على تحسين هذه الذوبانية باستعمال مذيبات مساعدة (co-solvent)

مثال propanol>ethanol>methanol

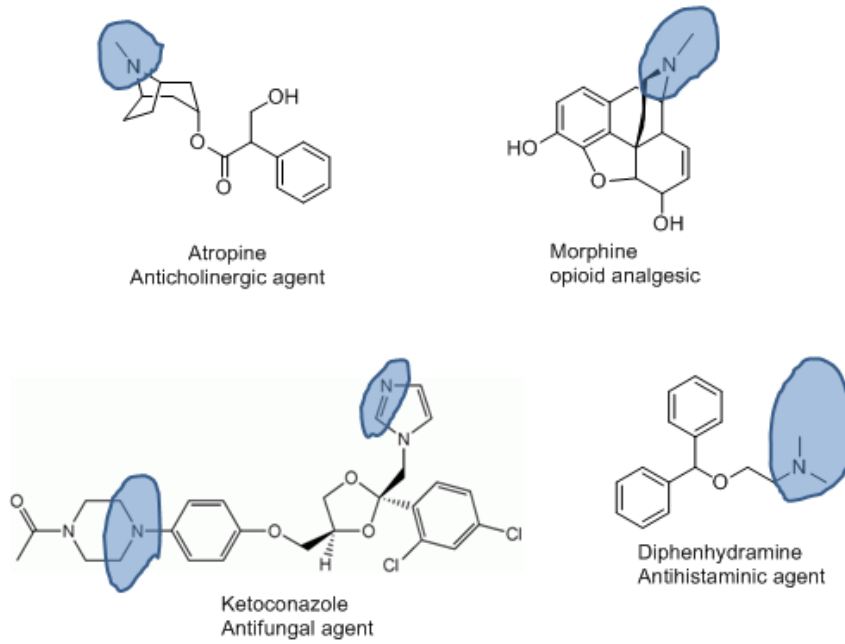
ج- **ضعيفة**: لا نسعى لتحسين ذوبانيتها بل نقوم بتحويلها من شكل محلول إلى شكل معلق (suspension)

(d) حالة التشرذم: ان المواد الدوائية التي يتم استخلاصها من النباتات أو يتم تحضيرها كيميائياً تملك إما:

1- **بنية حمضية ضعيفة** (20 %) يمكنها تحرير بروتون. مثال: الاسبرين- الوارفارين- الفينيتوين- الديكلوفيناك.



2- أو **بنية أساسية ضعيفة** (75%) حاملة لزوج الكهروني ومستعدة لاستقبال البروتونات وغالباً تملك وظيفة أمينية. مثال: الكودئين- البروبانولول-المورفين- الهيستامين- النورادرينالين- الدوبامين- الأتروبين- الكلوروبرومازين- الديازيبام.



3- أو مذبذبة (5%) : تملك الوظيفتين الحمضية والقلوية مثال: Lomefloxacin

وظيفة قلبية

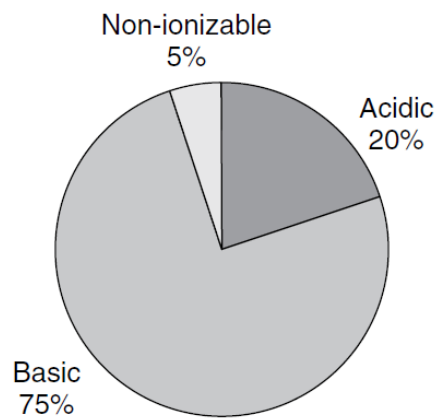
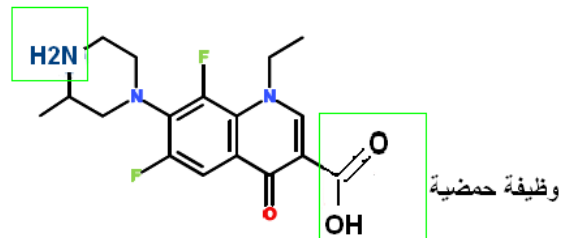


Figure 6.1 ► Most drugs are ionizable.

الدراسات السريرية

بعد موافقة منظمة إدارة الأغذية والدواء FDA على الدواء المكتشف يتم العمل في منحين متوازيين:

1- متابعة الدراسات ما قبل السريرية.

2- إجراء الدراسات السريرية حيث يتم فيها اكتشاف الاستجابات والتأثيرات الجانبية ومضادات الاستجابات (الحالة التي لا يجوز فيها إعطاء الدواء) إضافة إلى التداخلات الدوائية (ولاسيما في الطور الرابع). تجري هذه الدراسات على أربعة أطوار:

1- الطور الأول first phase: يتم فيه التأكد من مأمونية الدواء وسلامته على البشر باستخدام أقل جرعة ممكنة (عشر الجرعة التي يعتقد أنها سوف تكون فعالة)، وغالباً ما يتم العمل على متطوعين أصحاء لا يعانون من المرض الذي يستخدم هذا الدواء لعلاج.

2- الطور الثاني second phase: والهدف من هذه المرحلة يكون التحقق من فعالية الدواء، حيث يتم تطبيق الدواء على المرضى الذين يعانون من المرض ويعتقد أن هذا الدواء سوف يكون فعال في علاجه (بضع مئات إلى ألف مريض). ونبدأ بإعطاء المقدار المناسب من الدواء وملاحظة الآثار العلاجية والجانبية التي تظهر على المرضى عند تعاطيهم العلاج ويتم متابعتهم سريرياً في المشفى من قبل أطباء سريريين مختصين بهذا المرض.

3- الطور الثالث third phase: يتم فيه تحديد الجرعة بدقة (يستغرق ذلك مدة طويلة جداً تقدر بعشرات السنوات) وتختلف الجرعة حسب العمر والوزن والحالة المرضية وتسمى بالجرعة الفردية individual dose، ويتم تطبيقه على آلاف المرضى ويعد من أكثر المراحل كلفة.

في أثناء هذه الأطوار تتم دراسة السمية الطويلة الأمد (التي تبدأ من المرحلة ما قبل السريرية وتستمر)، ويكون الصيدلة قد حددوا في الطور الثالث السواغات التي يمكن أن تساعد في صياغة الشكل الصيدلاني المناسب لهذه المادة الفعالة المكتشفة، إضافة إلى تحديد طريق الإعطاء المناسبة.

عند الوصول إلى النتائج الواعدة بفعالية الدواء في علاج هذا المرض:

1- نقوم بتقديم النتائج التي تم التوصل إليها إلى منظمة إدارة الأغذية والدواء.

2- يقوم فريق عمل بدراسة هذه النتائج.

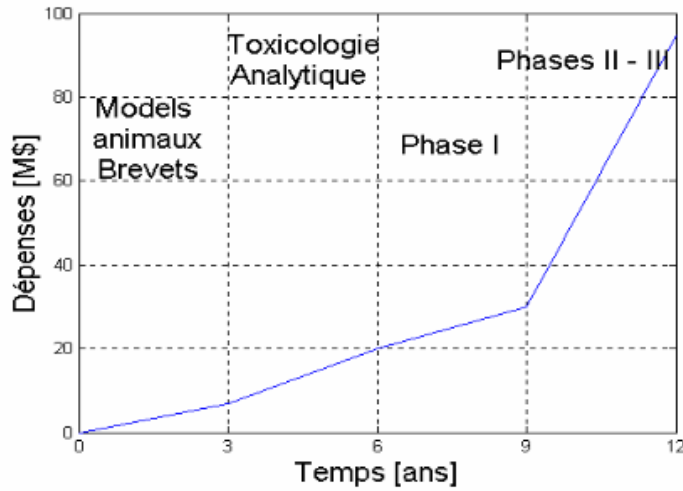
3- إذا حصلنا على الموافقة تقوم الـ FDA بإرسال فريق إلى المعمل لمراقبة شروط التحضير وذلك للتأكد من جودة المستحضر الناتج وأنه مطابق للمواصفات التي وردت في الدراسات الخاصة بهذا الدواء.

4- تعطى الموافقة لإنتاج الدواء.

ملاحظة:

الدراسات السريرية لا تنتهي بعملية اصطناع الدواء وإنما تتابع في الطور الرابع من الدراسات السريرية بعد أن يتم تسويق الدواء.

4- الطور الرابع fourth phase: بعد الموافقة على إنتاج الدواء وتسويقه تتم متابعة الدواء وكتابة تقارير عن استجابات جديدة (أثار علاجية وجانبية وتداخلات دوائية جديدة) لم تظهر أثناء العمل ومتابعتها وإضافتها إلى النشرة الدوائية، ويمكن أن يتم سحب الدواء من الأسواق عند اكتشاف أضرار سمية له، في هذا الطور يتم العمل على ملايين المرضى.



الزمن والتكلفة خلال عملية اكتشاف وتطوير الدواء

عدد السنوات	الجرعة	عدد المرضى	نوع المرضى	الهدف	الطور
من 3-5 سنوات	عشر الجرعة الفعالة	20 – 100 متطوع	متطوعين أصحاء	التأكد من مأمونية الدواء وسلامته على البشر	الأول
من 3-5 سنوات	الجرعة المناسبة الفعالة	100 – 500 مريض	مرضى يعانون من المرض الهدف	التحقق من فعالية الدواء	الثاني
عشرات السنوات	الجرعة الفردية	1000 – 5000 مريض	مرضى يعانون من المرض الهدف	تحديد الجرعة بدقة، تحديد السواغات و طرق الاعطاء	الثالث
طويلة فترة التسويق و الانتاج	الجرعة المناسبة	ملايين المرضى	مرضى يعانون من المرض الهدف	ملاحظة الآثار العلاجية والجانبية والتداخلات الدوائية الجديدة	الرابع

دستور الأدوية Pharmacopeia

هو تشريع يصدره كل بلد تتوفر فيه الصناعة الدوائية. ويطبق هذا الدستور على المؤسسات الصيدلانية وغيرها بحسب ما ينص عليه قانون مزاوله مهنة الصيدلة.

دستور الأدوية عبارة عن كتاب شامل يتضمن شرح جميع الطرق والقواعد العامة التي تعالج تحليل ذاتية ومعايرة المواد الدوائية المتداولة والمدونة فيه مع مواصفاتها العامة وكشف فسادها.

لمحة تاريخية عن تطور دساتير الأدوية العالمية:

في القرن التاسع في مدينة فلورنسا قام الطبيب الايطالي **Lodvice dal Pozzo Toshchanelli** بتأليف كتاب صغير عن الصيغ الدوائية استجابة لتقابة الصيادلة المحلية بهدف الحصول على معلومات حول معايير الجودة في العلاج بالعقاقير ولم يكن يعلم أنه وضع الأسس الحديثة الأولى لدساتير الأدوية فيما بعد.

صدر أول دستور من هذا القبيل في عام 1564 في نورمبرغ، ألمانيا، تلاه آخر في لندن، أصدرته كلية الأطباء عام 1618 وثالث في اسكوتلندا 1699 ورابع في إيرلندا 1807. و صدر عام 1864 بأمر من الملك هنري الثامن أول دستور بريطاني للأدوية ليحل محلها.

وفي عام 1820 قام الأمريكيون بإحياء فكرة الطبيب الايطالي حيث قام مجموعة من الأطباء بنشر أول دستور أمريكي يحوي على طرق لتحضير 217 دواء.

من أشهر دساتير الأدوية العالمية:

- دستور الأدوية الأمريكي USP .
- دستور الأدوية البريطاني BP .
- دستور الأدوية الألماني ADB .
- دستور الأدوية الأوروبي EP .
- دستور الأدوية الفرنسي FP .

دستور الأدوية الأمريكي United States Pharmacopeia: ومختصره (USP) هو دستور أدوية يصدر سنويا عن مجمع دستور الأدوية الأمريكي وهي منظمة غير ربحية، وتمتلك هذه المنظمة العلامة التجارية وحقوق الطبع.

يصدر دستور الأدوية الأمريكي في مجلد مشترك مع كتيب الوصفات الوطني ويحمل اسم (USP-NF)

إذا كانت معايير دستور الأدوية الأمريكي (أو كتيب الوصفات الوطني) تنطبق على مادة فيجب تحديد نوعها USP أو NF ويحتوي دستور الأدوية الأمريكي على الأدوية البشرية: أدوية الوصفات وأدوية متاحة بدون وصفة، وكذلك الأدوية البيطرية. كما يضع دستور الأدوية الأمريكي معايير المكملات الغذائية والمواد الغذائية الأخرى.

لا يفرض دستور الأدوية الأمريكي معايير وليس له دور في ذلك، بل إن هذا هو دور إدارة الغذاء والدواء التي تقرض معاييرها مع مؤسسات الحكومة الأخرى.

وقد أصدرت منظمة الصحة العالمية دستوراً عالمياً للأدوية عام 1951.

في الواقع إن معظم دساتير الأدوية تكون متشابهة تقريباً في المواصفات الدوائية وطرق التحليل، إلا أنه قد يوجد اختلاف بسيط بين هذه الدساتير. وكل بلد يعطي أهمية لبعض المواد المتوفرة عنده وخاصة فيما يتعلق ببعض العقاقير الشعبية المستعملة عنده بكثرة ولها فاعلية طبية كافية كما هو في: الدستور الألماني: السلفرزان، أو الدستور الفرنسي: طلاء بورات الصوديوم.

أهمية دستور الأدوية:

- 1- يقدم مواصفات المادة الفعالة وطرق معايرتها وهي مواد خام.
- 2- يقدم معلومات عن السواغات والمواصفات التي يجب أن تتوفر فيها.
- 3- يعطي صورة عن الشكل الصيدلاني الأمثل لتحضير مستحضر معين وتقييمه.

أقسام دستور الأدوية:

يحتوي دستور الأدوية عادة على: قسم عام وقسم خاص وملحق.

1- القسم العام:

يشمل شرح الطرق المستعملة في فحص المواد وطرق تحليلها والطرق الآلية والكيميائية المستعملة في التحليل النوعي والكمي وبيان الاختبارات وكشف ذاتية المواد والمستحضرات الواردة في الدستور، وكذلك الطرق الإحيائية لتقويم المضادات الحيوية.

2- القسم الخاص:

يشمل على قسم المفردات الدوائية (مركبات كيميائية – نباتية- حيوانية) وعلى المستحضرات الصيدلانية مرتبة ترتيباً هجائياً بحسب أسمائها اللاتينية إلى جانب اللغة الأصلية، أي لغة البلد الذي صدر عنه هذا الدستور.

ويشتمل موضوع المادة على الاسم والمرادفات الخاصة بها، وذلك ضمن معايير ثابتة في أصولها وخواصها الطبيعية، ومحتوياتها الفعالة مع ذاتيتها والتأثير الدوائي وطرق معايرتها، والاستعمال والجرعة وبعض الملاحظات كلما أمكن ذلك (كيفية التخزين- الثبات- الحفظ بعيداً عن الضوء).

أ- المركبات الكيميائية: يحتوي موضوع المركبات الكيميائية على: الوزن الجزيئي- الصيغة الكيميائية المفصلة- الصيغة الخطية- تعريف المادة- مختصر عن طرق تحضيرها- النسبة المئوية الفعالة في المادة الخام- الصفات الطبيعية- الانحلال – الثوابت الطبيعية- اختبارات التعرف والنقاوة – طرق معايرة المادة- المقدار الدوائي للجرعة الواحدة ولمدة 24 ساعة للبالغين والصغار- الحفظ- التخزين- تصنيف المادة في الجداول السامة أو المخدرات أو الخطرة.

ب- العقاقير النباتية والحيوانية: يحتوي موضوع المواد النباتية والحيوانية على: اسم العقار- مرادفاته- تعريفه ويشمل الأصل النباتي أو الحيواني واسم القسم المستعمل من العقار- المصدر الإقليمي أو التجاري- أفضل وقت لجني العقار وطريقة التحضير- الوصف العياني للعقار- الوصف المجهرى- ميزات المسحوق- اختبارات التعرف والنقاوة- طريقة المعايرة والأثر الطبي والاستعمال- المقادير للجرعة الواحدة ولليوم الواحد كلما أمكن ذلك.

ت- المستحضرات الصيدلانية: يشتمل اسم كل مستحضر على موضوع عام يبين ماهيته وطرق تحضيره ومن ثم الاسم لكل مستحضر مع المرادف له- التعريف- النسبة المئوية للمادة الفعالة في المستحضر- بيان التركيب والمواد التي يحضر منها وطريقة التحضير. كما نذكر نسبة الكحول في المستحضر الذي يحويه- بالإضافة إلى اختبارات أخرى للتعرف على النقاوة- الطرق الكيميائية أو الإحيائية - الحفظ- العبوات.

3- الملحق:

يشمل هذا القسم على الكواشف العامة وطرق تحضيرها. وهي المطلوبة للاختبارات الواردة في الدستور- المحاليل النظامية- المحاليل المعادلة للتوتر (الوقاءات)- المحاليل ذات الأس الهيدروجيني الخاصة وطرق تحضيرها- جداول الكحول وطرق تمديده- جدول العناصر الذرية ورموزه- جدول المقاييس والمعايير والأوزان الدولية- جدول بأسماء المواد السمية والمخدرات والمواد العادية- جدول يشمل الحد الأصغر والأعظم للجرعة الواحدة والجرعة اليومية لمواد الدستور- جداول للوحدات العالمية.

مثال: حمض الاسكوربيك (فيتامين سي) في دستور الأدوية الدولي

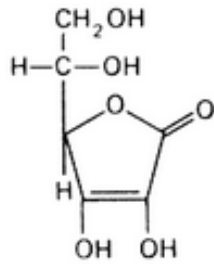
ACIDUM ASCORBICUM

ASCORBIC ACID

Molecular formula. $C_6H_8O_6$

Relative molecular mass. 176.1

Graphic formula.



Chemical name. L-Ascorbic acid; CAS Reg. No. 50-81-7.

Description. Colourless crystals or a white or almost white, crystalline powder; odourless or almost odourless.

Solubility. Freely soluble in water; soluble in ethanol (~750 g/l) TS; practically insoluble in ether R.

Category. Antiscorbutic.

Storage. Ascorbic acid should be kept in a tightly closed, non-metallic container, protected from light.

Additional information. Ascorbic acid in solution deteriorates rapidly in contact with air; it has an acid taste. Even in the absence of light, Ascorbic acid is gradually degraded on exposure to a humid atmosphere, the decomposition being faster at higher temperatures.

Requirements

Definition. Ascorbic acid contains not less than 99.0% and not more than 100.5% of $C_6H_8O_6$.

Identity tests

- A. Dissolve 0.1 g in 2 ml of water, add a few drops of nitric acid (~130 g/l) TS and a few drops of silver nitrate (40 g/l) TS; a dark grey precipitate is produced.
- B. Dissolve 0.04 g in 4 ml of water, add 0.1 g of sodium hydrogen carbonate R and about 20 mg of ferrous sulfate R, shake and allow to stand; a deep violet colour is produced, which disappears on the addition of 5 ml of sulfuric acid (~100 g/l) TS.
- C. Melting temperature, about 190 °C with decomposition.

Specific optical rotation. Use a 50 mg/ml solution; $[\alpha]_D^{20} = +20.5$ to $+21.5^\circ$.

Heavy metals. Use 1.0 g for the preparation of the test solution as described under 2.2.3 Limit test for heavy metals, Procedure 3; determine the heavy metals content according to Method A; not more than 20 µg/g.

Clarity and colour of solution. A solution of 0.50 g in 10 ml of water is clear and not more intensely coloured than standard colour solution Rd1 when compared as described under 1.11 Colour of liquids.

Readily carbonizable substances. Dissolve 0.10 g in 10 ml of sulfuric acid (~1760 g/l) TS. After 15 minutes the solution is not more intensely coloured than standard colour solutions Yw1 or Gn1 when compared as described under 1.11 Colour of liquids.

Sulfated ash. Not more than 1.0 mg/g.

Assay. Dissolve about 0.20 g, accurately weighed, in a mixture of 25 ml of carbon-dioxide-free water R and 25 ml of sulfuric acid (~100 g/l) TS. Titrate the solution at once with iodine (0.05 mol/l) VS using starch TS as indicator, added towards the end of the titration, until a persistent blue colour is obtained. Each ml of iodine (0.05 mol/l) VS is equivalent to 8.806 mg of $C_6H_8O_6$.

انتهت المحاضرة

تصنيف الأدوية

بصورة عامة تصنف الأدوية حسب تركيبها أو حسب استعمالها أو حسب تحضيرها أو حسب وصفها أو حسب تأثيرها الفيزيولوجي أو حسب قوامها وشكلها أو حسب سميتها ودرجة خطورتها.

1- تصنيف الأدوية حسب التركيب:

أ- الأدوية البسيطة:

وهي الأدوية التي يدخل في تركيبها مادة واحدة أو مادتان وتحضر بسهولة اعتباراً من مواد أولية موجودة بالطبيعة.

ب- الأدوية المركبة:

وهي الأدوية التي تحضر من مادتين أو أكثر ويحتاج تحضيرها إلى عدة طرق وأعمال صيدلانية كالمزج والسحق والترشيح، وتكون معقدة فيزيائياً وكيميائياً.

2- تصنيف الأدوية حسب طريقة الاستعمال:

ت- الأدوية الخارجية:

وهي الأدوية التي تطبق على الجسم خارجياً كالمراهم واللسوفات ويكون تأثيرها موضعياً.

ث- الأدوية الداخلية:

وهي الأدوية التي تؤخذ عن طريق الفم أو المستقيم ويكون تأثيرها عاماً في العضوية كالشرابات والأقراص والتحاميل. يدخل في هذه الفئة أيضاً قطرات العين والأنف والأذن والحللات الهوائية والتي تعد أدوية داخلية مع أن تأثيرها موضعي.

3- تصنيف الأدوية حسب التحضير:

أ- الأدوية الدستورية:

وهي الأدوية التي تحضر حسب ما هو وارد في دساتير الأدوية المختلفة ولا يمكن إضافة أو حذف شيء منها لأنها أدوية صادرة عن جهات رسمية في كل دولة. والدواء الدستوري يكون دائماً وعالمياً لهذا لا يمكن تغيير المقادير الدوائية أو المواد الداخلة فيه.

مثال: **تحضير وصفة مرهم حمض البوريك:** يستعمل مضاداً للعفونة وفي علاج الأكزما وقرحة الفراش. إذا لم يعرف الصيدلي المقادير أو المواد الداخلة في هذه الوصفة من خلال ممارسته وتجاربه العملية وجب عليه أن يستعين بدستور الأدوية كمرجع له، حيث تكون هذه الوصفة مدونة في الدستور مع كيفية التحضير.

التركيب:

Boric Acid..... 10 gm

Liquid Paraffin 5 gm

White Soft Paraffin 85 gm

طريقة التحضير:

يوضع حمض البوريك في الهاون الخزفي ويطحن طحناً جيداً ثم يوضع زيت البارافين ويطحن لمدة قصيرة حتى تصبح عجينة سائلة خالية من التكتلات ... ثم يضاف الفازلين - المصهور فوق حمام مائي - شيئاً فشيئاً وتخلط جيداً حتى يبرد المرهم .

ب- الأدوية الوصفية:

وهي الأدوية التي تحضر وفق رغبة الطبيب أو حسب كتاب الأدوية الوطني. وهي أدوية معترف بها من الهيئة الصحية في البلد وتوصف عادة لحالات مرضية قد لا ترد في دستور الأدوية وتلائم الأمراض السارية في البلد نفسه وهذه الأدوية هي أدوية وقتية.

مميزات الأدوية الوصفية ومقارنتها بالمستحضرات:

1- يمكن للطبيب أن يتصرف بكمية ومقادير المواد الدوائية الداخلة في تركيب الدواء الوصفي كي يتناسب بصورة تامة مع عمر وحالة المريض الصحية.

2- يفضل الدواء الوصفي على المستحضر لأن كتابة الوصفة المحتوية على مستحضرات طبية لا تتطلب أي جهد فكري من الطبيب أو الصيدلي بينما كتابة الدواء الوصفي تلزم الطبيب مراجعة المقادير والتأثيرات الدوائية للمواد الداخلة في تركيبه وكذلك تلزم الصيدلي استخدام المعلومات التي اكتسبها من دراسته في كلية الصيدلة ومن خلال ممارسة المراجع والداستير الدوائية.

3- إن المستحضرات الدوائية تتعرض بصورة عامة للفساد مع الزمن حتى ولو كانت طريقة تحضيرها مستوفية الشروط الفنية لأنها مع الوقت قد تتخرب بسبب العوامل الفيزيائية والتخزين.... ولأن الدواء الوصفي غالباً ما يستهلك خلال فترة قصيرة من الزمن ويكون ثباته أفضل ويحقق الغاية المطلوبة.

4- إن كلفة الدواء الوصفي أقل دائماً من ثمن الدواء الجاهز وهذا يعود على الصيدلي من الناحيتين المادية والخبرة بالنتج الكبير.

ت- أدوية المشفى:

وهي أدوية يتم إنتاجها في صيدلية المشفى على نطاق واسع بعد أخذ موافقة الهيئة المختصة لتعويض النقص عن بعض الأدوية النوعية غير الموجودة والتي لا يتم تسويقها في بعض مختبرات الدول كفرنسا. مثل دواء الـ diphénamil méthylsulfate الضروري في حالات الوقاية من الموت المفاجئ للرضع.

4- تصنيف الأدوية حسب الوصف:

أ- الأدوية الضدية:

وهي الأدوية التي تستند على الخواص الكيميائية والفيزيائية للمواد الفعالة التي تدخل في تركيبها وعلى مقدار تركيزها وطرائق إدخال الدواء والملاحظات السريرية المشاهدة وهذه الأدوية شائعة الاستعمال جداً.

ب- الأدوية المثلية:

تستند الى مبدئين: مبدأ التشابه و مبدأ المقدار الدوائي. أي أن الدواء الذي يعطى للجسم السليم بمقادير كبيرة ويسبب له أعراضاً مرضية يمكن لهذه الأعراض أن تزول إذا أعطي هذا الدواء بمقادير خفيفة والأدوية المثلية حديثة وتشكل 25 % من الأدوية عامة وهي شائعة في أوروبا وقد أصبحت أدوية رسمية ولها دستور أدوية يسمى دستور الأدوية المثلية .Homeopathy pharmacopeia

العلاج المثلي:

هو أحد أنواع الطب البديل ، أسسه أبقراط في مبدأه “الدواء من جنس الداء” ، وصاغه الطبيب الألماني (Christian Friedrich Samuel Hahnemann) ، عبر كتابه (القانون في فن الشفاء) الذي يبسط في تجاربه التي أدت عام 1796 إلى اكتشاف المفعول المثلي لشجر cinchona حيث أن هذه الشجرة تحوي مواد لها مفعول مزدوج متناقض، حيث تسبب أعراض تشبه حمى (المالاريا) للإنسان السليم، لكنها تشفي من المالاريا إذا تم تناولها من قبل الشخص المصاب بكمية ضئيلة. فكرته الأساسية هي استغلال تطور الجسم البشري في مكافحة الأمراض ومساعدته على تحقيق التوازن ليتمكن من الشفاء ذاتياً ، كما يحدث عندما تتجدد خلايا الجسم لتعويض الخلايا الأخرى النالفة.

الهدف الأساسي من العلاج المثلي هو تقوية المناعية الطبيعية في الجسم ، وزيادة قدرته على علاج الأمراض. فعلى سبيل المثال عند إصابة شخص بمرض ما، يتم إعطائه مواد تنتج أعراض مشابهة لما يسببه المرض لكن بدرجة ضئيلة، فيتم تحفيز الجهاز المناعي للجسم ويقوم بمواجهة هذه الأعراض القائمة، ومن ثم يتم الشفاء.

المواد المعطاة هي عبارة عن مواد حيوانية ونباتية ومعنوية، يتم تخفيفها بجرعات كبيرة من الماء ويكون المنتج النهائي في شكل قطرات أو أقراص قابلة للبلع.

5- تصنيف الأدوية حسب تأثيرها الفيزيولوجي:

أ- أدوية خاصة:

أي الأدوية التي تختص بمعالجة عضو معين من الجسم كأدوية الجهاز التنفسي أو أدوية الجهاز البولي.

ب- أدوية عامة:

وهي محضرة من عدة مواد ولها تأثير دوائي خاص و عام بنفس الوقت كإضافة المواد الدوائية المسكنة إلى الدواء الخاص بالقلب أو أدوية تستعمل للجهاز الهضمي مسكنة ومضادة للتشنج بنفس الوقت. مثال : دولوبسكوميد (مختبرات ميديكو) يتكون من هيوسين ن -بوتيل بروميد 10 ملغ (مضاد تشنج) + باراسيتامول 500 ملغ (مسكن ألم) / القرص.

ت- أدوية مطولة التأثير:

وهي أدوية طويلة التأثير الدوائي وتحضر بطريقة صيدلانية بحيث تكون فترة امتصاص المادة الدوائية من قبل العضوية (الدم أو الأنسجة) أطول.

6- تصنيف الأدوية حسب شكلها وقوامها:

لدى الإشارة إلى نوع الدواء من حيث شكله الصيدلاني أو قوامه فيما إذا كان صلباً أو سائلاً..... لابد من التطرق إلى حالته الفيزيائية، بحيث يمكننا تقسيم الأشكال الصيدلانية أي الأدوية حسب شكلها إلى أربع مجموعات:

A. الأشكال الصيدلانية الصلبة:

1- **المساحيق (powder):** تعرف حسب الـ USP بأنها مزيج من مواد دوائية وغير دوائية مخصصة للاستعمال الداخلي أو الخارجي ، يمكن أن توزع على جرعات فردية وتغلف ضمن ظروف ورقية كمغلفات كما يمكن صرفها على شكل عبوات تحتوي على المستحضر بكميات كبيرة غير مقسمة الى جرعات مثل عبوات البروتينات و الأحماض الأمينية. أنواع المساحيق:

- المساحيق الفموية: تحل أو تعلق في الماء قبل اعطاءها مثل شرابات المضادات الحيوية الفموية.
- المساحيق ذات الاستعمال الخارجي: تحل في الماء قبل الاستخدام مباشرة كالمطهرات المهبلية.
- المساحيق الفوارة (effervescent powder): مساحيق مركبة تحوي بيكربونات الصوديوم بالإضافة إلى حمض عضوي كحمض الطرطر أو حمض الليمون.

2- **الحثريات (granules):** أشكال صيدلانية صلبة يمكن أن تكون معدة للتناول كما هي مباشرة أو أن تكون شكل تمهيدي وسيط لصنع مستحضرات صيدلانية أخرى كالمحافظ الجيلاتينية القاسية والمضغوطات.

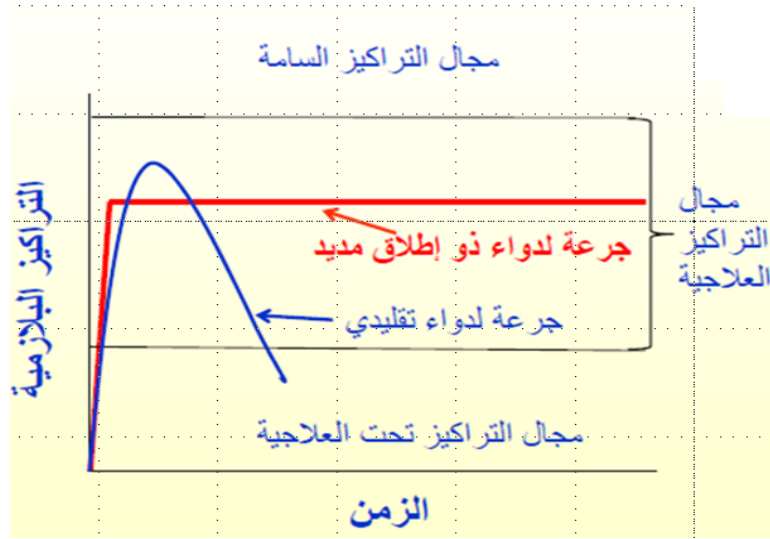
3- **الرزم (packets):** عبارة عن غلاف أو باكيت من الورق تحوي مسحوق دوائي مهياً للاستعمال الداخلي أو الخارجي وهي تحضر باليد.

4- **البرشام (cachets):** شكل صيدلاني مصنوع من النشاء يحوي مساحيق دوائية تستعمل داخلياً والبرشامة تتألف من طبقتين توضع المادة الدوائية في الطبقة السفلية بينما تستعمل الطبقة العلوية كغطاء لها والبرشامة الفارغة أي الغلاف يصنع من النشاء.

5- **الكبسولات (capsules):** أشكال صيدلانية فموية صلبة لها أشكال وسعات مختلفة تحوي على جرعة مجزأة من المواد الفعالة ضمن قشور جيلاتينية قاسية وتدعى بالكبسولات الجيلاتينية القاسية مثل كبسولات الأموكسيسيلين أو ضمن قشور جيلاتينية لينة وتدعى بالكبسولات الجيلاتينية اللينة مثل كبسولات زيت السمك.

6- **المضغوطات أو الأقراص المضغوطة (tablets):** أشكال جرعية صلبة يتم فيها استخدام ضغط مرتفع من أجل ضغط خليط من المساحيق أو الحثيرات وهذا ما يميزها عن الأقراص التي تحضر بالقالب. ويمكن أن نميز الأنواع التالية من المضغوطات:

- الأقراص التقليدية غير الملبسة: مثل أقراص الباراسيتامول
- الأقراص متعددة الطبقات Multilyar tablets: تحضر عن طريق ضغط مساحيق القرص على مراحل. تستخدم في تحضير أقراص من مكونات غير متوافقة.
- الأقراص الملبسة بالسكر Sugar coated tablets: يمكن تلبس الأقراص المضغوطة بطبقة من السكر الملون أو عديم اللون.
- الأقراص الملبسة بالفلم Film coated tablets: وهي أقراص ملبسة بطبقة رقيقة من بلمر يمكنه تشكيل فلم يشبه القشرة على سطح القرص. يتميز في السبيل المعدي المعوي ليسمح بتحرير الدواء. يحسن هذا التلبس من مظهر القرص و يحميه من العوامل البيئية و يقنع الطعم أو الرائحة الكريهين.
- الأقراص ذات التلبس المعوي Enteric coated tablets: وتسمى أيضا الأقراص ذات الاطلاق المؤجل. يهدف هذا التلبس الى تقليل تهيج الغشاء المخاطي للمعدة الناتج عن الدواء، منع تخرب الدواء في المعدة، تأخير اطلاق الدواء حتى يصل القرص الى المعى الدقيق.
- الأقراص الشدقية Buccal tablets: معدة للاستخدام داخل الجيب الشدقي حيث يجري امتصاص المادة الفعالة مباشرة.
- الأقراص تحت اللسان Sublingual tablets: تستخدم للحصول على تأثير سريع، لا يخضع الدواء في هذا الطريق الى تأثير المرور الكبدي الأول مثال أقراص النتروغليسرين.
- الأقراص الفوارة Effervescent tablets: تحوي بيكربونات الصوديوم و مزيج من الحموض (حمض الليمون و حمض الطرطر). تتفاعل هذه المكونات مع بعضها في الماء و تؤدي الى انطلاق غاز ثاني أكسيد الكربون. يسمح هذا التفاعل باذابة أو بعثرة المكونات الفعالة في الماء قبل الاعطاء و بالتالي تسريع الامتصاص.
- أقراص المضغ Chewable tablets: ينتج عن مضغ هذه الأقراص طعم مستساغ. تستخدم في تحضير أقراص كبيرة لايمكن ابتلاعها بسهولة مثل مضادات الحموضة.
- الأقراص ذات الاطلاق المديد Extended-release tablets: مصممة للحصول على اطلاق مديد و بطئ للدواء و بالتالي الحصول على تركيز دموي للدواء ثابت نسبياً و مطول دون حدوث سمية أو نقص في النجاعة العلاجية.



- أقراص المص Lozenges: معدة للذوبان أو التفتت بشكل بطيء ضمن الفم، تحوي مادة فعالة ضمن أساس منكه. تستخدم لمعالجة التخريش أو الانتانات الموضعية مثل مطهرات البنزوكونيوم.

B. الأشكال الصيدلانية اللزجة (نصف الصلبة)

- 1- **التحاميل (Suppositories)**: هي أشكال صيدلانية نصف صلبة مقصود بها الغرز في فوهات الجسم حيث تنصهر أو تتلين Soften أو تذوب Dissolve وتمارس تأثيرات موضعية أو تأثيرات جهازية.
 - a. التحاميل الشرجية وهي معدة لإدخالها في الشرج و حتى المستقيم ، تزن تحاميل الرضع 1غ و تحاميل الأطفال 2 غ و تحاميل البالغين 3-5 غ.
 - b. التحاميل المهبلية و تسمى أيضاً فرازج pessaries وهي معدة لإدخالها في المهبل ، تكون عادةً على شكل كروي أو بيضوي أو مخروطي . تزن حوالي 5 غرام عند استعمال زبدة الكاكو كقاعدة.
 - c. التحاميل أو الأقلام الإحليلية و تسمى أيضاً شموع (فتائل) وهي معدة لإدخالها في الإحليل لإعطاء تأثير موضعي ، ذات شكل قلبي.
 - d. التحاميل الأنفية و تدعى أيضاً الشمعات الأنفية ، تزن حوالي 0.5 غرام، وهي معدة للإدخال في الأنف
 - e. التحاميل الأذنية ear cones نادراً ما تستخدم.
- 2- **المراهم (Ointments)**: شكل صيدلاني متجانس شبه صلب لزج القوام، يتألف إضافة إلى المواد الدوائية من أسس دسمة كارهة للماء (الفازلين) أو محبة للماء (اللانولين). معد للإستعمال الخارجي على الجلد والأغشية المخاطية للعين، الأنف، أو المهبل. وهي فعالة جداً كمطرية، وجيدة للبشرة الجافة. أخطارها التحسسية قليلة بسبب احتوائها على مكونات قليلة في الأساس الزيتي أو الدسم، وتخريشها منخفض.

3- **الكريمات (Cremes):** تتكون من أسس استحلابية من نمط (O/W= oil-in-water) أي قطرات زيت مبعثرة في الماء أو (W/O= water-in-oil) أي قطرات ماء مبعثرة في طور زيتي، إضافة إلى المواد الدوائية التي تتوضع في أحد الطورين حسب ذوبانها.

الكريمات (O/W) تسمى أيضاً الكريمات الجافة أو الفقيرة بالدهن وتتميز بأنها لا تترك أثراً عند تطبيقه. مقبولة أكثر من الناحية التجميلية لأنها تغسل بسهولة بالماء.

الكريمات (W/O/) تستخدم لتطبيق مواد دوائية منحلة بالدهن، أو مواد دوائية منحلة بالماء بهدف الحصول على تأثير مطول.

4- **المعاجين (Pastes):** أمزجة لأجسام دسمة تختلف في حبيها للماء تضاف إليها كميات كبيرة من مساحيق غير ذوابة، تحضر بإضافة مواد مساعدة لتوزيع المواد وتعليقها وهي على أنواع منها ما يستعمل داخلياً كمعجون السنامكي كمسهل ولأمراض الكبد ومنها ما يستعمل خارجياً كمعجون صفصافات الميتيل كمعقم للجلد.

5- **الغسولات (Lotions) :** محاليل أو أمزجة من الماء والكحول مضافاً إليها عوامل رافعة للزوجة وعوامل فعالة على السطح. تطبق بالتربيت دون تدليك أو يتم اضافتها الى ضماد طبي مثال غسول الكلامين وغسول جاوات البنزيل.

6- **المروخات (Liniments):** محضرات سائلة معدة للتطبيق على الجلد لتخفيف الألم والتيس وهي ذات لزوجة مماثلة أو أقل من الغسولات وتتألف من عدة مكونات فعالة توجد ضمن السواغ بشكل محلول أو معلق أما السواغ فقد يكون الكحول أو الأسيتون بالإضافة لمواد تعطي شعوراً بالدفء مثل المنتول ويكون تطبيقها بالفرك والتدليك.

7- **الطلاءات (Collatures):** أدوية نصف مائية ذات قوام لزج تطبق على اللثة أو جدران الفم الداخلية أو الأغشية المخاطية ويدخل في تركيبها الغليسرين والشراب البسيط.

8- **الهلامات (Gels):** تتألف من بوليمرات مبعثرة ضمن طور سائل غالباً الماء.

C. الأشكال الصيدلانية السائلة:

الشرابات (Syrup): مستحضرات مائية سائلة لزجة أساسها الشراب البسيط (نسبة السكر حسب الـ USP تساوي 85%) أو المواد المحلية الصناعية معدة للاستعمال الداخلي .

1- **الأكاسير (Elixir):** مستحضرات سائلة صافية منكهة تحوي مواد دوائية منحلة في الماء و الكحول معدة للاستعمال الداخلي تحوي نسبة عالية من السكروز.

2- **المحاليل (Solutions):** أمزجة متجانسة لمذاب واحد أو أكثر مبعثر بشكل جزيئي أو ذري في وسط الذوبان. ويشكل المحلول طوراً واحداً.

- 3- **المعلقات Suspensions** : مبعثرات لأجزاء دوائية صلبة ناعمة في وسط سائل لا يذوب فيه الدواء. تتألف من طورين طور داخلي مؤلف من المادة الصلبة و طور خارجي مؤلف من السائل.
- 4- **الغراغر (Gargles)**: محاليل مائية سائلة مخصصة لغسل الفم والبلعوم والحنجرة وهي غير معدة للبلع وتكون كثيفة ومركزة بالمواد الدوائية وتمدد حسب الحاجة بنسب معينة من الماء. تستعمل فيها مواد معقمة أو ملطفة تقتل الجراثيم وتلطف آلام البلعوم الأنفي و سطح الحنجرة.
- 5- **الرخصات (Clysters / Enema)**: زرقات شرجية تستعمل لإفراغ المعي أو للتأثير على الجهاز العام عن طريق الامتصاص، وقد يكون لهذه الرخصات خواص مغذية أو مسكنة أو طاردة للديدان وقد تحتوي على مواد عاتمة للأشعة من أجل الفحص الشعاعي للمعي السفلي ككبريتات الباريوم.
- 6- **اللغوقات (Linctus)**: مستحضرات سائلة لزجة معدة للإستعمال الداخلي لمعالجة السعال تحوي على مواد دوائية منحلة في الغالب ضمن شراب بسيط بالإضافة إلى محليات أخرى. ويتم ابتلاعها ببطء دون تمديد بالماء.
- 7- **المياه العطرية (Aromatic water)**: تحتوي على محاليل مائية (ماء + كحول كمذيب مساعد) مركزة من زيوت طيارة و مواد عطرية.
- 8- **الأرواح (Spirits)**: محاليل كحولية مركزة تحتوي على زيوت طيارة أو مواد عطرية.

D. الأشكال الصيدلانية الغازية:

الحللات الهوائية أو الضبوبات (aerosols): عبارة عن مبعثرات لمواد فعّالة منحلّة أو مستحلبة في سواغ أو مزيج من المذيبات في وسط غازي، قطرها الوسطي أصغر من 5 ميكرومتر. وتكون مخصّصة لإدخال الأدوية إلى الأسناخ الرئويّة دون أن تحتجز في الطرائق التنفسيّة العليا.

أنواع الضبوبات :

1. ضبوبات ذات تأثير عام (على مستوى الأسناخ الرئويّة حيث يمتص الدواء إلى الدوران العام).
2. ضبوبات ذات تأثير موضعي (على مستوى المخاطية الأنفية، الجيوب، البلعوم، الحنجرة).

انتهت المحاضرة

طرق إعطاء الدواءRoutes of Drug Administration

يقصد بمسارات وطرق إعطاء الدواء في علم الأدوية بالمسارات والطرق التي من خلالها يُعطى الدواء إلى داخل الجسد. تختلف طرق الإعطاء بين الأدوية المختلفة بناء على خصائص الدواء كذائبيته ومدى تأينه، وكذلك تختلف لتناسب الأهداف العلاجية المرجوة كالحاجة إلى بداية سريعة للتأثير العلاجي أو الحاجة إلى إطالة مدة بقاء الدواء وتأثيره داخل الجسم.

تقسم طرق ومسارات إعطاء الدواء بناء على موقع التأثير إلى:

أولاً: طريق التأثير الموضعي (Local): ذات منطقة تأثير محدودة.

- 1- الطريق الجلدي Topical
- 2- الطريق العيني الأذني الأنفي Ophthalmic, otic, nasal route
- 3- الطريق المهبلية الاحليلي Urethral and vaginal route
- 4- طريق الاستنشاق Inhalation route

ثانياً: طريق التأثير العام (الجهازي) (Systemic): يغطي تأثيرها كل الجسد، وتقسم إلى:

- 1- مسارات الجهازات الهضمي Enteral routes:
 - (a) الطريق الفموي Oral
 - (b) الطريق تحت اللساني و الشدقي Sublingual and Buccal route
 - (c) الطريق المستقيمي Rectal
 - (d) أنابيب التغذية Feeding tubes
- 2- المسارات الحقنية Parenteral routes
 - (a) الحقن داخل القراب Intrathecal
 - (b) الحقن الوريدي Intravenous
 - (c) الحقن العضلي Intramuscular

(d) الحقن داخل الأدمة Intradermal

(e) الحقن تحت الجلد Subcutaneous

(f) الحقن داخل الصفاق Intraperitoneal

(g) الحقن في المفاصل Intra-articular

أولاً: طريق التأثير الموضعي Local:

تسمح هذه الطريقة بعمل العقار على جزء محدد من الجسم حيث لا يكون مطلوباً وصول الدواء إلى الدورة الدموية العامة، ومن ثم تجنب المريض الآثار الجانبية المحتملة ظهورها من استخدام الدواء. وعلى الرغم من ذلك فإن قدرأ بسيطاً من الدواء قد يتغلغل عبر الجلد أو الأغشية المخاطية ويصل إلى الدورة الدموية.

تتميز الأدوية ذات التأثير الموضعي بأنها:

1- تجنب المريض الآثار المهيجة للمعدة.

2- يمكن التحكم في مدة تأثيرها.

3- الأسهل في الاستخدام عند الأطفال وكبار السن.

4- لا توجد لها آثار مترتبة على امتصاصها عن طريق الجهاز الهضمي

تقسم طرق التأثير الموضعي إلى:

1- الطريق الجلدي Topical

- تطبق الأدوية بشكل موضعي على الجلد لإعطاء تأثير موضعي سطحي؛ وتتضمن المطهرات ومضادات

الفطور إضافة إلى مطريات الجلد.

- تتضمن المستحضرات الموضعية أشكالاً صيدلانية

- نصف صلبة مثل المراهم والكريمات

- سائلة مثل المحاليل والدهونات

- صلبة على شكل مسحوق للدواء مثل بعض مضادات

الفطور.

- الامتصاص الجلدي في أغلب الأحيان ضعيف وغير منتظم.

- هناك رقع تستخدم لإيذاء الدواء عبر الجلد والحصول على تأثيرات جهازية مثل رقع النتر وجليسرين و

النيكوتين.



2- الطريق العيني الأنفي الأذني Ophthalmic, otic, nasal route

من الشائع تطبيق الأدوية بشكل موضعي على العين والأذن والأغشية المخاطية للأنف؛ حيث يتم تحضيرها على شكل محاليل أو معلقات أو مراهم.

المستحضرات العينية

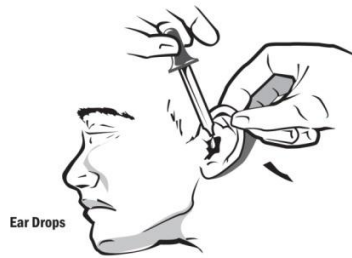
تستخدم المستحضرات العينية للمعالجة الموضعية فقط. تكون المحاليل والمعلقات العينية بشكل عقيم؛ وتحضّر المراهم العينية بشكل تكون عقيمة وخالية من التكتلات الصلبة لتجنّب تخريش مخاطية العين.

المستحضرات الأنفية

معظم المستحضرات الأنفية تكون على محاليل أو معلقات تعطي على شكل قطرات. يستخدم الطريق الأنفي بشكل رئيسي لإعطاء تأثيرات موضعية مثل مضادات الاحتقان مع وجود بعض المستحضرات التي تعطي تأثيرات جهازية كما في حالة بعض الأدوية التي تستخدم في علاج الصداع النصفي وتخلخل العظم والغثيان.

المستحضرات الأذنية

بشكل مشابه للمستحضرات العينية؛ فإن جميع المستحضرات الأذنية تستخدم للحصول على تأثيرات موضعية. وتكون هذه المستحضرات لزجة لتساعد على إطالة فترة التماس مع المنطقة المصابة؛ وتستخدم لإزالة الصملاخ Ear wax؛ وتسكين آلام الأذن؛ والقضاء على أخماج الأذن.



3- الطريق المهبلية والإحليلية Urethral and vaginal route

- يتم إعطاء الأدوية في الطريق المهبلية على شكل تحاميل (بيوض مهبلية) أو قرص أو رغوة أو جل أو محلول.

- يقتصر اعطاء الأدوية بالطريق الإحليلية على التحاميل والمحاليل.

- يستخدم إبتاء الدواء عن طريق المهبل و الاحليل بشكل عام من أجل التأثيرات الموضعية ولكن يستطيع الامتصاص المهبلي أن يرتقي إلى سرعة وفعالية الإبتاء الجهازى كما أنه من الممكن حدوث بعض التأثيرات الجهازية بعد الإعطاء المهبلي أو الإحليلي نتيجة لامتصاص الدواء عبر الأغشية المخاطية في مواقع إعطاء الدواء.

- إن الامتصاص الجهازى الجيد وأيضاً قدرة المهبل على تثبيت أجهزة الإبتاء، تؤثر في العديد من صيغ الأشكال الجرعية المهبلية وخصوصاً موانع الحمل الستيروئيدية steroid contraceptives .

4- طريق الاستنشاق Inhalation rout

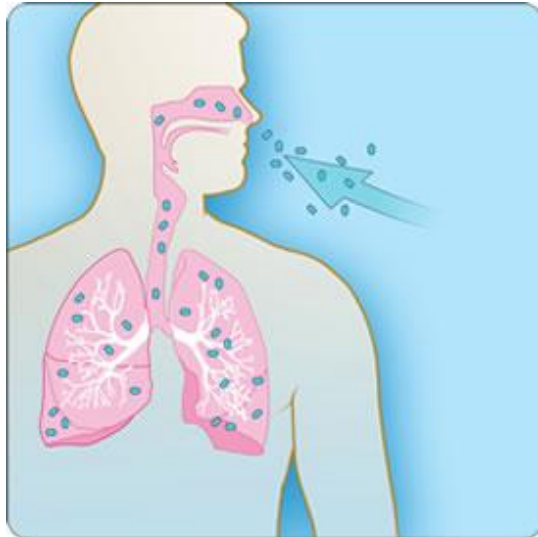
- عندما تكون المادة مستنشقة فإنها تكون معرضة لأغشية الأنف أو الفم والبلعوم والرغامى والقصبات الهوائية والشعبيات والأكياس الهوائية والأسناخ.

- يتحكم كل من حجم الجزيئات وسرعة تطبيقها بمدى اختراق المواد المستنشقة لحيز المسلك الهوائى . إن الحجم الأمثل للجزيئات حتى تستطيع اختراق المسلك الهوائى بعمق يكون بحدود 3-5 ميكرومتر. وستميل الجزيئات الكبيرة للتوضع بالمسالك الهوائية العليا.

- تمتلك الرئة مساحة سطح امتصاص حوالي 70 متر مربع أى أكبر من سطح امتصاص المعى الدقيق لذلك إذا تمكنا من إيصال المواد إلى المنطقة المحيطة من الرئة فإن الامتصاص سيكون فعال جداً.

- تستطيع معظم الأجهزة الإنشاقية إيصال ما يقارب 10% من الجرعة المطبقة إلى السبيل التنفسى السفلى.

- يعتبر الطريق التنفسى مفيداً بشكل خاص لمعالجة مشاكل الربو ومثالهأ ضبوبات كبريتات السالباتامول.



ثانياً: طريق التأثير العام Systemic

وهذه الأدوية عادة ما تؤخذ بطريقة تسمح بامتصاصها ووصولها إلى الدورة الدموية العامة، ومن ثم الوصول إلى أجزاء الجسم المختلفة، وتشمل:

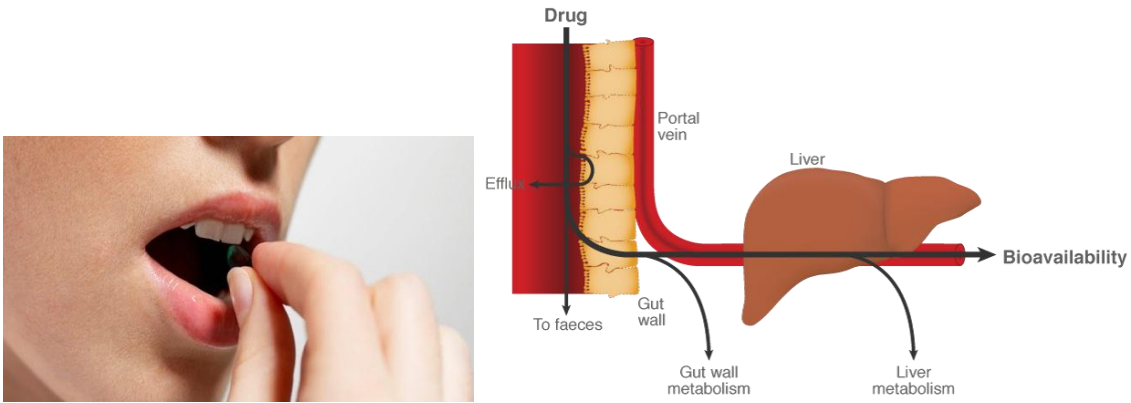
1- مسارات الجهاز الهضمي Enteral routes:

أكثر طرق إعطاء الدواء استخداماً، وتتميز بسهولة استخدامها ورخص ثمنها وقلة مخاطرها مقارنة بالطرق الأخرى، ويمكن تعاطي الدواء باستخدام مسارات الجهاز الهضمي بعدة طرق منها:

(a) الطريق الفموي Oral:

- هو الطريق الأكثر شيوعاً لإعطاء الأدوية

- تستخدم غالبية الأشكال الجرعية الفموية لإعطاء تأثيرات جهازية والتي تنتج عن امتصاص الدواء عبر الغشاء المخاطي للقناة المعوية المعوية. لكن يمكن استخدام بعض الأدوية الفموية لإعطاء تأثيرات موضعية في السبيل المعدي المعوي، مثل السلفاسالازين الذي يعتبر مادة غير ذوّابة تفيد في علاج التهاب القولون التقرحي و هيدروكسيد الألمنيوم المستخدم كمضاد للحموضة.
- تتعرض الأدوية المتناولة عن طريق الفم لحموضة شديدة في المعدة ولتأثير الإنزيمات الهاضمة كما تتعرض هذه الأدوية إلى عمليات استقلاب في جدار الأمعاء و في الكبد بعد الامتصاص المعوي وهو ما يدعى بتأثير المرور الأول، حيث يمارس الكبد دوراً مهماً في استقلابها، إزالة سميتها ومعالجتها.



- يمكن منع امتصاص السموم وجرعات الدواء الزائدة التي تُعطى عبر الفم وبالتالي تجنب تأثيرها الضار.

العوامل المؤثرة على امتصاص الدواء من الطريق الفموي:

1- زمن التفريغ المعدي المعوي :

يبقى الدواء في المعدة لمدة تصل إلى 2-4 ساعات ولمدة 4-10 ساعات في الأمعاء الدقيقة. يكون زمن التفريغ المعدي للدواء قصيراً عند إعطائه على معدة فارغة ويزداد بازدياد محتوى المعدة من الطعام. يشكل إطالة زمن التفريغ المعدي ميزة للأدوية التي تمتص في المعدة ولكنه سلبية للأدوية الحساسة للتدرك الحمضي مثل البنسلينات والأريثرومايسين.

عند إعطاء الدواء بشكل محلول فإنه يمر بسرعة أكبر مما لو أعطي بأحد الأشكال الصلبة وبالتالي فإن تناول كميات كبيرة من الماء مع الأدوية يسرع التفريغ المعدي.

2- التفاعل مع المواد الأخرى: (تشكيل معقدات) فمثلاً تشكّل التتراسكلين معقدات غير ذوّابة مع الكالسيوم وبالتالي ينخفض امتصاصها.

3- درجة الحموضة: تتراوح قيم الـPH بين 1 في المعدة إلى 7-8 في الأمعاء الغليظة وهذا يؤثر على تأين الأدوية وبالتالي على ذوبانها وامتصاصها.

4- النفوذية الغشائية: إن الأغشية الخلوية هي أكثر نفوذية للأشكال غير المتأينة أكثر من الأشكال المتأينة.

Sublingual and Buccal route الطريق تحت اللساني و الشدقي

- وذلك باستخدام أدوية ذات ذوبانية مرتفعة في الماء على شكل أقراص غير ملبسة.

- من ميزات إعطاء الدواء بالطريق تحت اللساني و الشدقي :

1- سرعة التأثير حيث يعتبر الامتصاص تحت اللسان أسرع من الطرق الأخرى وذلك بسبب أغشية تحت

اللسان والتغذية الدموية الغزيرة

2- تجنب المرور بالكبد و بالتالي تجنب استقلاب الدواء أو تخريبه.

- من المركبات التي تم تسويقها للإعطاء بالطريق الشدقي أو تحت اللساني النترات العضوية والباربيتوريات.

- ذا الطريق ليس شائع الاستخدام وذلك إما لأن طرق الإعطاء الأخرى قد أثبتت فعاليتها أو لكون هذا الطريق

غير ملائم للمريض من حيث طعم بعض الأدوية.

- باختصار إعطاء الدواء عبر الطريق الشدقي = عدم تخرب للدواء+ تأثير سريع



Buccal route



Sublingual route

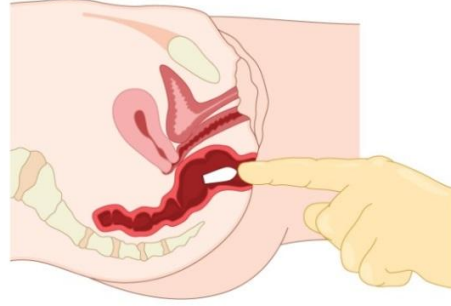
(c) الطريق المستقيمي Rectal

- يتراوح طول المستقيم البشري من 15-20 سم، PH من 7-8، لا يحتوي على زغابات وذو مساحة امتصاص سطحية محدودة .

- ان المركبات التي يتم امتصاصها في المستقيم السفلي تتجنب استقلاب المرور الاول الكبدي على عكس المركبات التي يتم امتصاصها في المستقيم العلوي. يفترض أن يتفوق الامتصاص المستقيمي على الامتصاص الفموي بسبب تجنب المرور الأول الكبدي بعد الإبتاء المستقيمي من أجل بعض الأدوية مثل المورفين والميتوكلوبراميد والأرغوتامين والليدوكاين والبروبرانولول. حيث يكون التوافر الحيوي الجهازى المستقيمي عند البشر من أجل الليدوكاين واسع الاستقلاب 65% بالمقارنة مع النسبة 30% بعد الإعطاء الفموي.

- عادة يكون الامتصاص المستقيمي للأدوية بالمحاليل المائية أو الكحولية أكبر من التحاميل.

- تستخدم الأدوية التي تعطى بالطريق المستقيمي غالباً لإعطاء تأثيرات موضعية: مثل المسهلات (تحاميل غليسرين) والأدوية الملطفة في علاج البواسير. وبشكل أقل تستخدم لإعطاء تأثيرات جهازية: مثل مضادات الغثيان ومسكنات الألم و مضادات التهاب غير ستيروئيدية.



مميزات الطريق المستقيمي

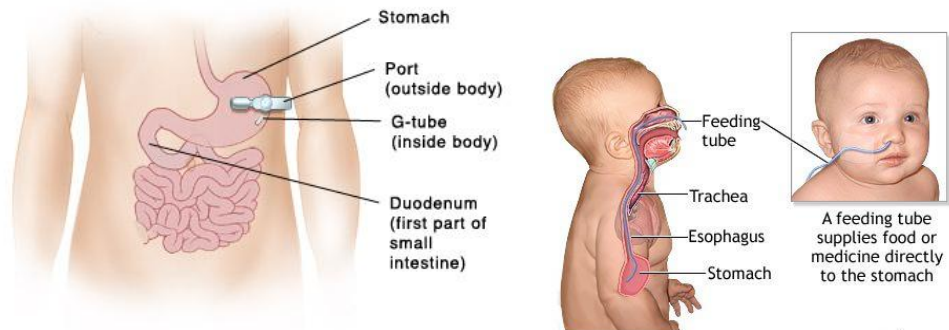
- 1- يفضل استعمال هذا الطريق في حالة الأدوية التي تنتبط بتأثير السوائل المعدية المعوية عند إعطائها بشكل فموي.
- 2- يستعمل عندما يكون استخدام الطريق الفموي غير ممكن كما هو الحال عندما يعاني المريض من الإقياء أو عندما يكون فاقداً للوعي.
- 3- تدخل الأدوية المعطاة بالطريق المستقيمي إلى الدوران العام دون مرورها بالكبد (بحدود 50% من الدواء الممتص لا يمر بالكبد).

مساوئ الطريق المستقيمي

على الرغم من مميزات هذا الطريق فإنه يعتبر مزعج للمريض كما أن امتصاص الدواء في أغلب الأحيان غير منتظم ومن الصعب التنبؤ به.

(d) باستخدام أنابيب التغذية Feeding tubes:

أنابيب التغذية تستخدم لتغذية المرضى الذين لا يمكنهم تناول الغذاء عبر الفم أو يواجهون صعوبة أو خطورة في البلع، يتم إدخال أنبوب التغذية إلى المعدة أو الأمعاء عبر الأنف أو عبر شق في البطن.



تكملة طرق اعطاء الدواء:

تقسم طرق ومسارات إعطاء الدواء بناء على موقع التأثير إلى:

أولاً: طريق التأثير الموضعي (Local): ذات منطقة تأثير محدودة.

- 1- الطريق الجلدي Topical
- 2- الطريق العيني الأذني الأنفي Ophthalmic, otic, nasal route
- 3- الطريق المهبلية الاحليلي Urethral and vaginal route
- 4- طريق الاستنشاق Inhalation route

ثانياً: طريق التأثير العام (الجهازي) (Systemic): يغطي تأثيرها كل الجسد، وتقسم إلى:

1- مسارات الجهازات الهضمية Enteral routes:

- (a) الطريق الفموي Oral
- (b) الطريق تحت اللساني و الشدقي Sublingual and Buccal route
- (c) الطريق المستقيمي Rectal
- (d) أنابيب التغذية Feeding tubes

2- المسارات الحقنية Parenteral routes

- (a) الحقن داخل القراب Intrathecal
- (b) الحقن الوريدي Intravenous
- (c) الحقن العضلي Intramuscular
- (d) الحقن داخل الأدمة Intradermal
- (e) الحقن تحت الجلد Subcutaneous
- (f) الحقن داخل الصفاق Intraperitoneal
- (g) الحقن في المفاصل Intra-articular

المسارات الحقنية:

إن الطرق الحقنية لإيتاء الدواء هي تلك الطرق التي لا تؤدي إلى ارتفاع في امتصاص الدواء بالدوران الحشوي ، و بالتالي فهي تتجنب إمكانية الاستقلاب بالمرور الكبدي الأول.

مميزات الطريق الحقني:

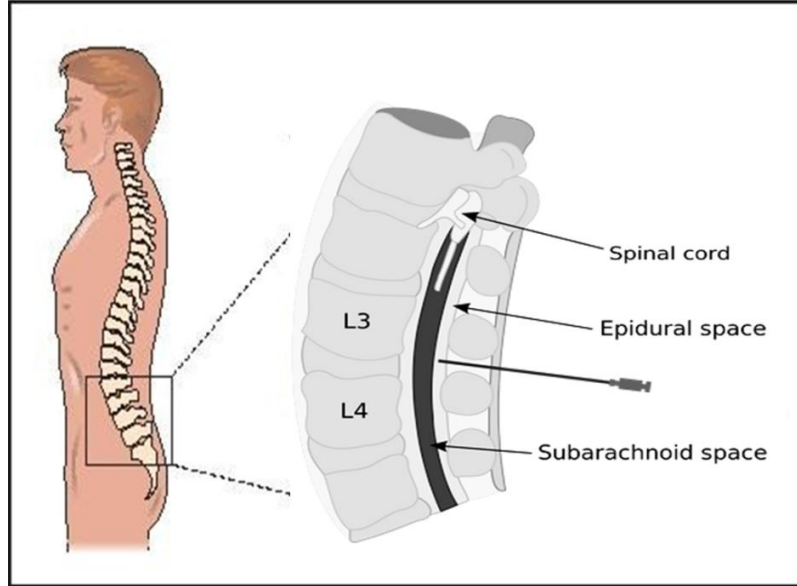
- 1- يستخدم هذا الطريق عندما يكون الامتصاص السريع ضرورياً كما في حالات الطوارئ مثل حالات غيبوبة مرضى السكري وتزويدهم بالأنسولين فوراً، معادلة السموم كلدغ الثعابين أو بعض الحشرات.
- 2- كذلك في حالات المرضى فاقدى الوعي أو غير القادرين على تناول الدواء فموياً.
- 3- في الحالات التي يؤدي إعطاء الدواء فموياً إلى تخريبه أو تثبيطه أو خفض امتصاصه نتيجة تأثيره بتأثير العصارة الهضمية.
- 4- يمكن توقع التراكيز الدموية للدواء بشكل أفضل مما هو عليه في حالة الأشكال الجرعية الفموية.
- 5- تتجنب إمكانية الاستقلاب بالمرور الكبدي الأول.

مساوئ الطريق الحقني:

- 1- يسبب ألماً وإزعاجاً مما يخفض تقبله لدى المرضى.
- 2- بمجرد حقن الدواء يصبح من الصعب إزالته عند ظهور تأثيرات سمية أوفي حال إعطاء جرعات مُفرطة.
- 3- يتطلب شخصاً مدرباً لإجراء عملية الإعطاء.
- 4- تكون المُستحضرات الحقنية معلقات أو محاليل عقيمة (أي خالية من العوامل الممرضة وغير الممرضة) للأدوية في الماء أو مُذيبات أخرى. وبسبب متطلبات العقامة هذه فإن تحضير هذه الأشكال الصيدلانية الحقنية مُكلف. نذكر من أهم طرق الحقن:

(a) الحقن داخل القراب (النخاع الشوكي) intrathecal injection

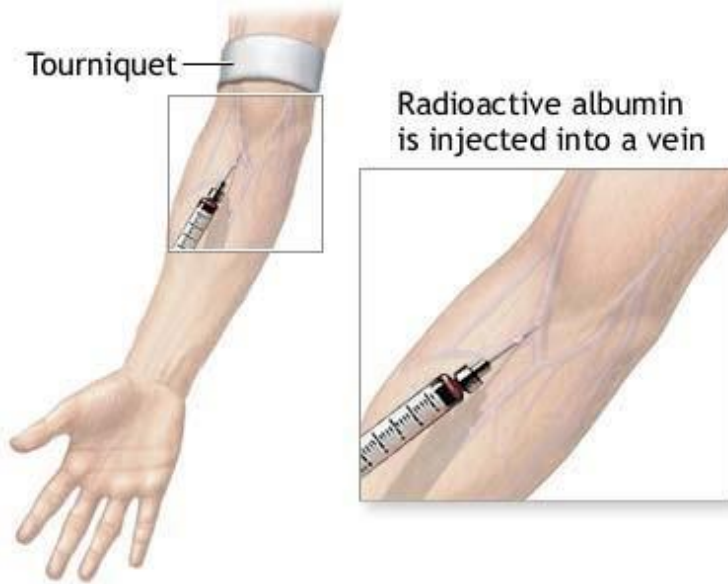
- يضمن الحقن داخل السائل النخاعي الشوكي مباشرةً توافر حيوي كامل داخل الجهاز العصبي المركزي.
- تستخدم لعلاج العدوى الخطيرة في الجهاز العصبي المركزي كالتهاب السحايا.



صورة توضح كيفية إدخال إبرة الحقن في طريقة الحقن داخل السائل النخاعي الشوكي (القراب)

(b) الحقن الوريدي (IV) Intravenous injection

- إعطاء الدواء وريدياً يؤدي إلى دخول الدواء مباشرة إلى الدوران الوريدي.
- يستخدم من أجل التأثيرات العلاجية المباشرة، زاوية الحقن 25°.
- يستخدم كقياس لتحديد التوافر الحيوي المطلق بالنسبة لطرق التجريب الأخرى .
- يمكن أن يتراوح الحجم المحقون من مجرد بضعة ميليمترات كما في حالة المعالجة الإسعافية إلى عدة لترات كما في المعالجة المعاوضة للسوائل أو الإطعام المُغذي.
- من الضروري أن تكون المستحضرات المعطاة وريدياً على شكل محاليل وأن لا تحتوي على رواسب صلبة حيث أن وجود مواد صلبة معلقة يمكن أن يؤدي إلى حدوث صمات (انسداد الأوعية الدموية). ولنفس السبب لا تعطى المواد الزيتية بالحقن الوريدي وإنما يمكن تحضيرها على شكل مستحلب ز/م كما هو الحال في محاليل الإطعام المُغذي التي تعطى للمرضى الذين يحتاجون إلى سرعات حرارية لا يمكن توفيرها باستخدام سيرومات الجلوكوز لوحدها، بشرط أن تكون أبعاد المبعثرات الزيتية صغيرة قدر الامكان.



(c) الحقن العضلي (IM) Intramuscular injection

- يتم حقن الدواء في الطبقات العضلية للحصول على تأثير فوري و سريع للدواء وعندما لا يستحسن اعطاء الدواء في الوريد أو تحت الجلد.

- يحقن الدواء بشكل عميق ضمن العضلة الهيكلية، و يمكن اختيار المناطق التالية:

1- العضلة الدالية: هي أفضل موقع لزرع كمية صغيرة من الدواء لانتجاوز 2 مل وتتميز بسرعة الامتصاص الا أنها لاتصلح للزورقات المتكررة وللأطفال نظراً لعدم اتساعها.

2- العضلة الاليوية: وهي أفضل موقع للزرع العضلي للكبار، ويجب اختيار موضع الحقن بحذر لتجنب الأوعية الدموية الكبيرة و العصب الوريكي، كما يجب أن تكون العضلات مسترخية تماماً عند الحقن. الا أن هذا المكان أقل مواضع الحقن العضلي امتصاصاً للدواء و أقصى حجم يمكن حقنه هو 5 مل.

3- العضلة المستقيمة الفخذية: وسط الفخذ الأنسي وهي كثيراً ماتستعمل عند الأطفال والرضع، يجب مراعاة الابتعاد عن أماكن الأوعية الدموية و الأعصاب.

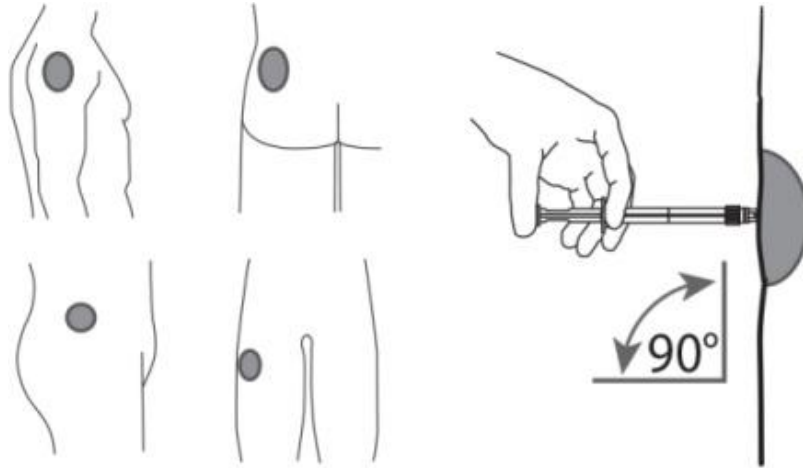
- يتم اختيار مكان الحقن بحيث يسمح بتجنب إصابة عصب ما أو وعاء دموي .

- يمكن حقن محاليل مائية أو زيتية أو معلقات بالطريق العضلي، زاوية الحقن 90°

- تعبر الأدوية بعد الحقن العضلي غشاء حيوي واحد أو أكثر للوصول إلى الدوران الجهازي. يستخدم من أجل الأدوية التي لا تمتص فموياً مثل البنسلينات ولقاحات التهاب الكبد.

- تمتص الأدوية الموجودة على شكل محلول مائي بسرعة وبالتالي فإن الحقن المُحضّرة على شكل معلّقات تؤثر بشكل أبطأ من المحاليل وتفيد في إعطاء تأثير مديد. فعلى سبيل المثال: يعطي الحقن العضلي لمعلّق البنزاثين بنسلين فعالية علاجية تستمر لمدة 7-10 أيام. ونظراً لأن سوائل الجسم هي ذات طبيعة مائية؛ فإن استعمال الأدوية المعلّقة في مُذيبات زيتية يؤدي إلى الحصول على امتصاص بطيء للدواء؛ وبالتالي فإن استخدام هذه التقنية يسمح بتحضير مستودع للدواء Depot injection ضمن العضلة المحقونة حيث يتحرر منه الدواء ببطء إلى الدوران العام.

- إن الأدوية التي تسبب تخريشاً في الإعطاء تحت الجلد غالباً ما يتم إعطاؤها بالحقن العضلي كبديل. كما يمكن إعطاء حجوم أكبر من 2-3 مل بالطريق العضلي مقارنة بالحقن تحت الجلد؛ وعند الحاجة لحقن حجم أكبر من 5 مل؛ يفضل تقسيم الجرعة وحقنها في موقعين مختلفين. وعند إعطاء جرعات متعددة إلى المريض يُفضّل تغيير موقع الحقن.

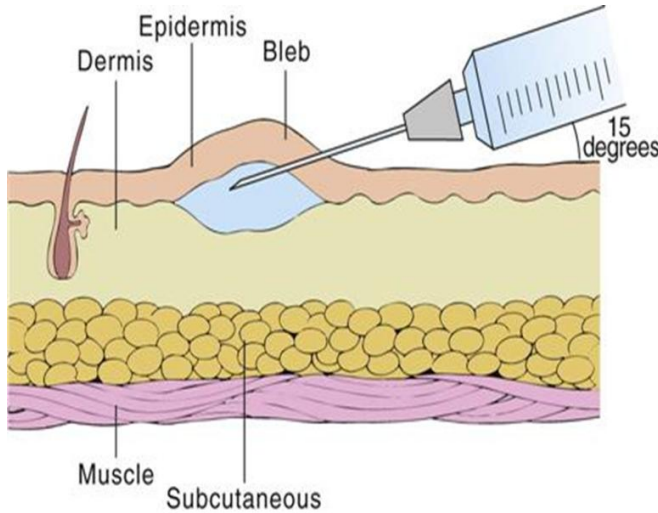


صورة توضح أماكن وزاوية الحقن العضلي في جسم الإنسان

(d) الحقن داخل الأدمة Intradermal injection

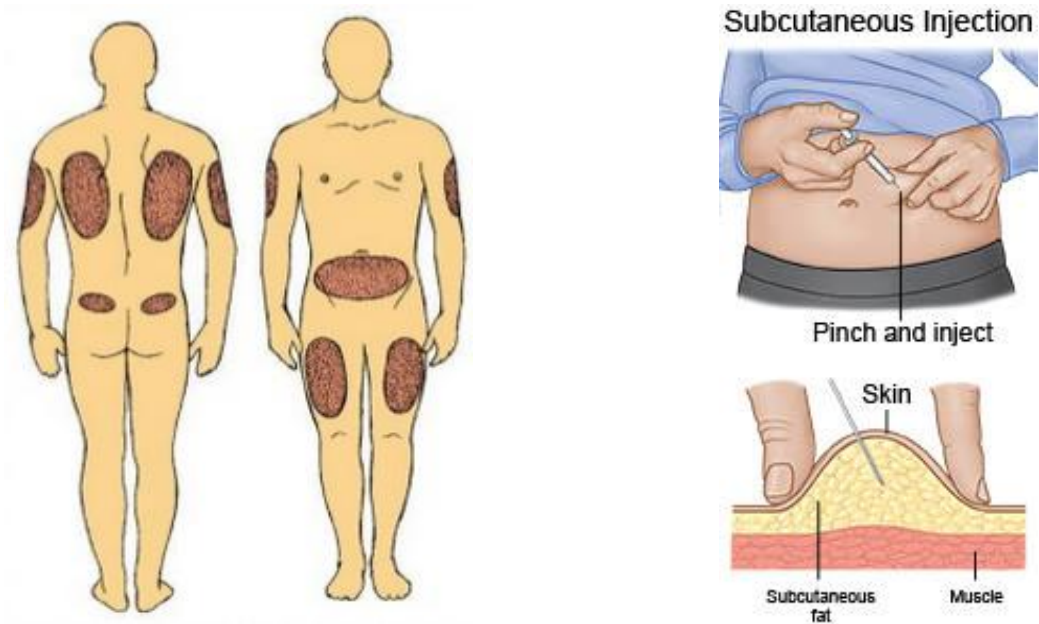
- يؤمن هذا الحقن تصفية قبل جهازية قليلة وإمكانية سحب الدواء بسهولة، زاوية الحقن 10-15°

- تعود بعض المساوي هذا الطريق إلى بعض الخصائص الحائلة للجلد والتأثرات الجلدية.
- هذا الطريق هو خيار فعال فقط في الأدوية التي تعطى بشكل عام بجرعات صغيرة والتي تملك خصائص اختراق جيدة للأغشية مثل الكلونيدين والاستراديول.

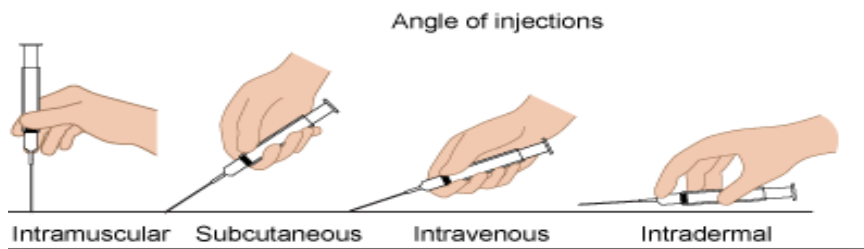
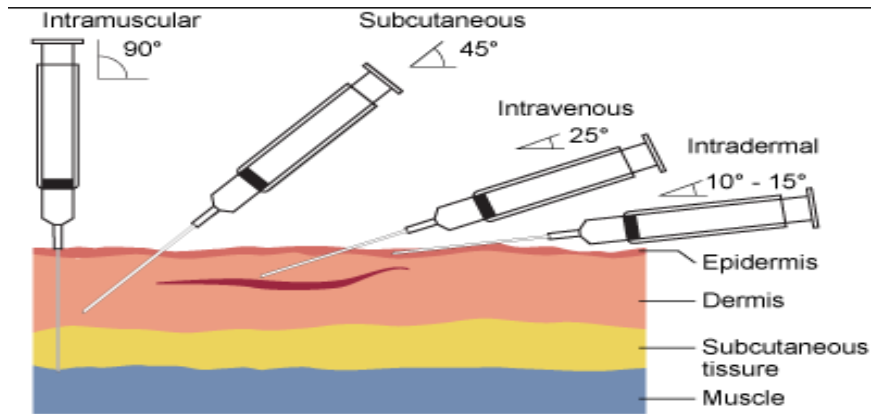


(e) الحقن تحت الجلد Subcutaneous injection

- يحقن الدواء ضمن النسيج الرخو الموجود تحت الجلد. مثال: الأنسولين
- يمكن حقن محاليل مائية أو معلقات للإعطاء على شكل حجوم صغيرة نسبياً بحدود 2 مل أو أقل.
- يحدث الامتصاص عن طريق الأوعية الشعرية، زاوية الحقن 45°
- يتم إعطاء الحقن تحت الجلدية في الساعد أو العضد أو الفخذ أو الإلية أو جدار البطن؛ وفي الحالات التي يحتاج فيها المريض إلى حقن متكرر؛ فيفضل تنويع مواقع الحقن لخفض تخريش الأنسجة.
- إن إضافة المُقبِّضات Vasoconstrictors أو الموسِّعات Vasodilators الوعائية ضمن صيغة الحقن تحت الجلدية يمكن أن تؤثر بشكل واضح على جريان الدم ضمن الأوعية الشعرية؛ مما يُعدّل من سرعة الامتصاص. يستعمل هذا المبدأ غالباً عند إعطاء المخدرات الموضعية Local anesthetics مع الأدرينالين-مُقبِّض وعائي؛ والذي يؤخّر زمن الامتصاص، وبالمقابل يمكن تسريع زمن امتصاص الدواء بإضافة موسِّعات وعائية.



صورة توضح مواقع الحقن المفضلة (اللون الغامق) في الجسم بطريقة الحقن تحت الجلد



صورة توضح كيفية حقن الدواء حسب طريقة إعطائه

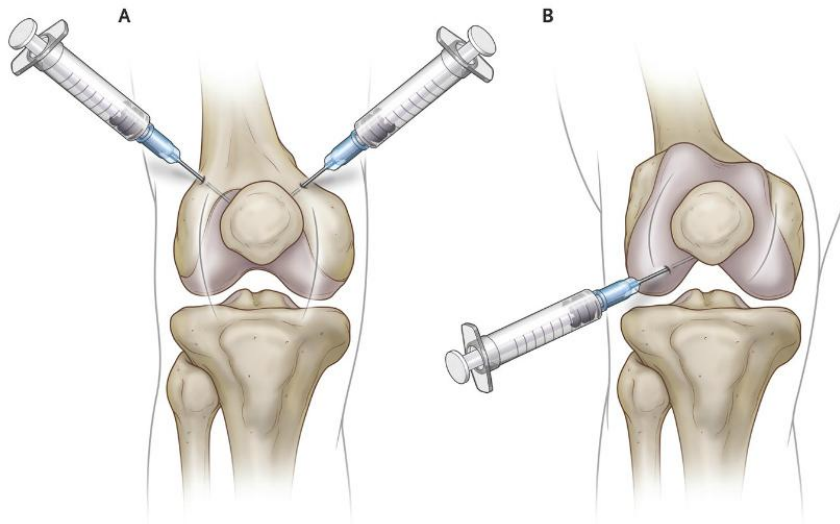
(f) الحقن داخل الصَّفَاق Intraperitoneal injection

- ليس من الشائع تطبيق الأدوية داخل الصفاق .
- يستخدم طريق الإيتاء هذا غالباً لإدارة وتطوير المركبات المكتشفة قبل السريرية وقد اقتصر استخدامها سريرياً بالمعالجة الكيميائية لبعض الأورام.



(g) الحقن في المفاصل Intraarticular injection

- الهدف من هذا الحقن وصول الدواء إلى داخل المفصل سواء لعمليات تخدير المفصل لإجراء عملية به، أو حقن المادة الفعالة للحصول على التأثيرات المباشرة على المفصل، كما في حالات حقن الكورتيكوستيرويدات في المفاصل في حالات الالتهابات المزمنة.



الجدول التالي يوضح اختلاف زمن تأثير المادة الدوائية حسب طرق إعطاء الدواء:

**Route for administration
-Time until effect-**

- | | |
|-------------------------|-----------------------------|
| □ intravenous | 30-60 seconds |
| □ intraosseous | 30-60 seconds |
| □ endotracheal | 2-3 minutes |
| □ inhalation | 2-3 minutes |
| □ sublingual | 3-5 minutes |
| □ intramuscular | 10-20 minutes |
| □ subcutaneous | 15-30 minutes |
| □ rectal | 5-30 minutes |
| □ ingestion | 30-90 minutes |
| □ transdermal (topical) | variable (minutes to hours) |

الجدول التالي يوضح اختلاف التوافر الحيوي للمادة الدوائية الفعالة حسب طرق إعطاء الدواء

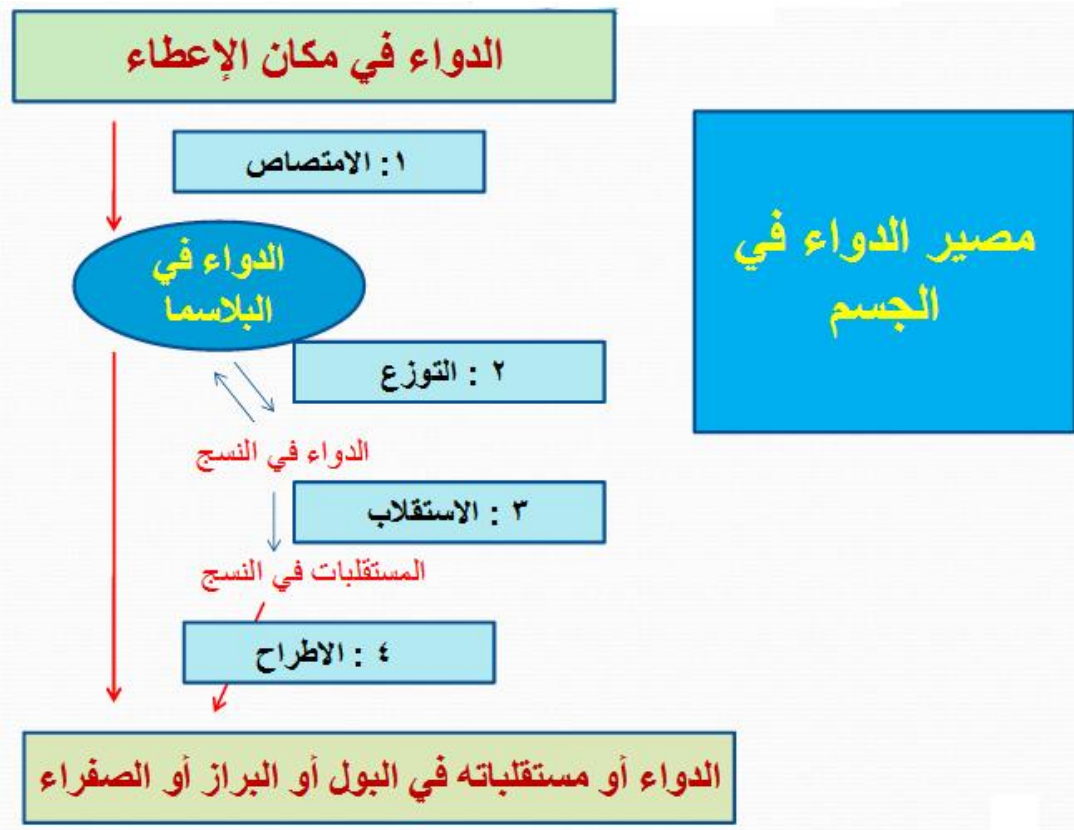
Route	Bioavailability (%)	Characteristics
Intravenous (IV)	100 (by definition)	Most rapid onset
Intramuscular (IM)	75 to ≤ 100	Large volumes often feasible; may be painful
Subcutaneous (SC)	75 to ≤ 100	Smaller volumes than IM; may be painful
Oral (PO)	5 to < 100	Most convenient; first-pass effect may be significant
Rectal (PR)	30 to < 100	Less first-pass effect than oral
Inhalation	5 to < 100	Often very rapid onset
Transdermal	80 to ≤ 100	Usually very slow absorption; used for lack of first-pass effect; prolonged duration of action

انتهت المحاضرة

علم الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

تعريف: هو العلم الذي يهدف إلى معرفة تأثير الجسم على الدواء عن طريق تتبع مسار الدواء بدءاً من تناوله بدءاً من عملية الامتصاص إلى عملية الاطراح.

لقد استطاع علم الحرائك الدوائية أن يبرز خلال الخمس والعشرين سنة الماضية كجزء أساسي من عملية تطوير الأدوية وخاصة عند الحاجة لتفسير خصائص الدواء الحيوية وسلوكه ضمن الجسم البشري. يدرس علم الحرائك الدوائية باختصار دورة حياة الدواء داخل الجسم وهو يقسم دورة الحياة هذه إلى مراحل تتضمن امتصاص الدواء وتوزعه واستقلابه وهو ما يعني مجموعة التحولات الحيوية التي يتعرض لها الدواء داخل الجسم وأخيراً إطراحه.



تتعدد طرق إيتاء الدواء وبعد الحقن الوريدي الطريق المثالي الذي يستخدمه علم الحرائك الدوائية لتحديد الكثير من ثوابت حركية الدواء كثابتة التصفية clearance والتوزيع ونصف العمر للدواء ولكن استخدام أي

طريق آخر يشكل تحدياً حقيقياً في تحديد كمية المادة الدوائية الفعالة التي تصل إلى مجرى الدم وهي الجزء الممتص من الدواء المقدم إلى المريض ومن هنا كان حساب هذا الجزء أمراً أساسياً لتحديد فيما إذا كان الدواء ضمن الشكل الصيدلاني المقدم قادراً على الوصول إلى المجرى الدموي بكمية كافية لإحداث التأثير العلاجي المتوقع منه.

إن قدرة الصيدلاني على إيصال المادة الفعالة الدوائية بتركيز كاف لإحداث التأثير العلاجي هو خاصية تعرف بالتوافر الحيوي وبالتالي فإن التوافر الحيوي يوضح لنا أمرين أساسيين: الأول هو السرعة التي يصل إليها الدواء إلى دوران الدم المركزي وهو ما يعرف بسرعة الامتصاص Rate of absorption والأمر الثاني هو الكمية التي تصل إلى دوران الدم المركزي وهو ما يعرف بدرجة الامتصاص Extent of absorption وتتغير هذه القيم باختلاف الأشخاص والأشكال الصيدلانية.

التوافر الحيوي Bioavailability

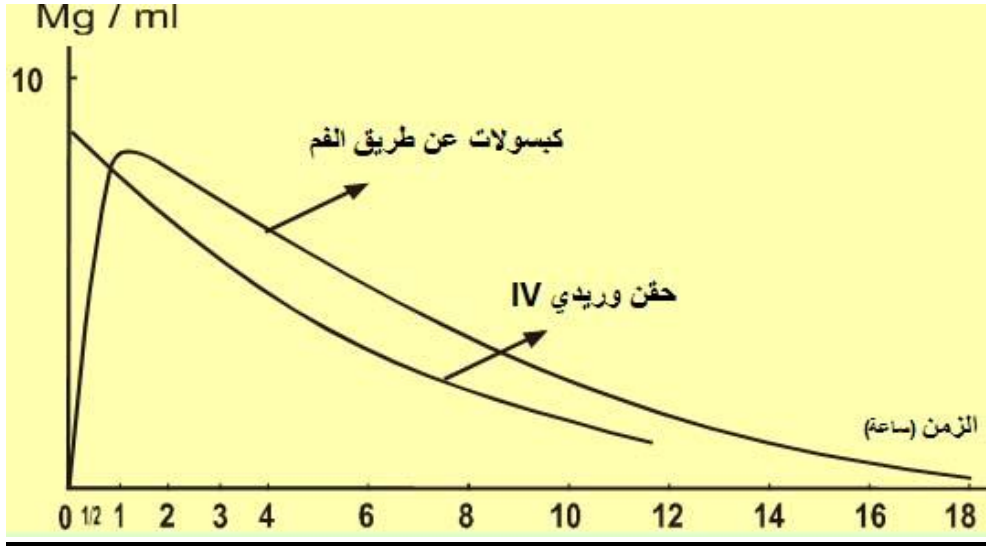
تعريف: هو كمية الدواء التي تصل للدوران بشكل غير متغير.

- يعكس التوافر الحيوي الفعالية والتأثير للمادة الدوائية، فكلما كان التوافر الحيوي أكثر كان التأثير أفضل.
- يمكن إيجاد قيمته من خلال النسبة التي وصلها الدواء فعلياً في بلازما الدم إلى الجرعة الفعلية التي أعطيت لها الشخص.
- عادة ما يعتبر التوافر الحيوي للجرعة التي تعطى عن طريق الوريد بنسبة 1 أما الجرعة التي تعطى عن طريق العضل فتعطى نسبياً أقل من 1.
- هنالك حالات لا تحدث فيها هذه النسبة بسبب التقويض الذي يحصل أغلبه في الكبد أو في أعضاء الجسم الأخرى.
- أما عن طريق الفم فالنسب تتفاوت وحسب نوع الدواء وتمثله وتقويضه في الجسم، لذلك كثيراً ما تقارن الجرعة بين جرعتها وتوافرها الحيوي عن طريق الوريد (إن وجد - بسبب عدم إمكانية استخدام هذا الطريق لكل الأدوية) وعن طريق الفم أو الحقن العضلي أو طريق الشرج وغيرها.

- يعبر مفهوم التوافر الحيوي عن:

1- النسبة المئوية لكمية المادة الفعالة الممتصة من الشكل الصيدلاني، والمتواجدة في أماكن الامتصاص.

2- سرعة امتصاص العنصر الفعال، ومدى تواجده في الدوران العام.

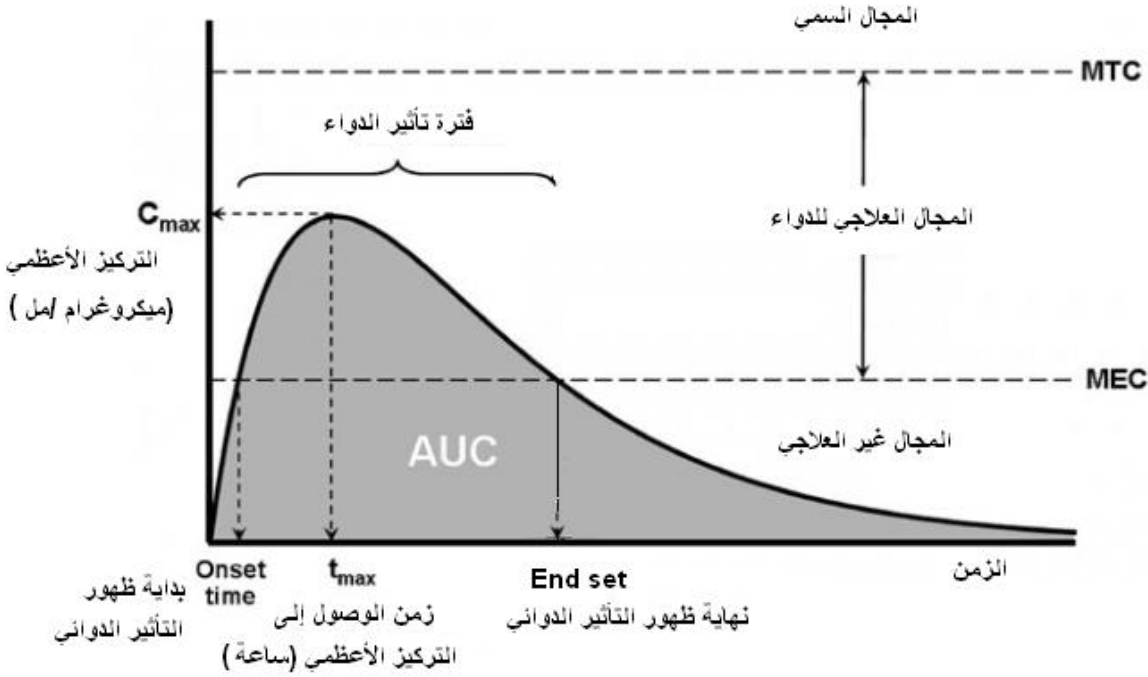


الفرق بين مخطط التوافر الحيوي عند الاعطاء الوريدي و الفموي

لتحقيق توافر حيوي مثالي للأدوية يجب اعتبار النواحي التالية:

- 1- اختيار مشتقات دوائية (مواد خام) ذات صفات مثالية .
- 2- الحالة الفيزيائية للمادة الدوائية.
- 3- اختيار حجم و شكل جزيئات الدواء بحيث تُسهل الامتصاص و تزيد التوافر الحيوي.
- 4- اختيار السواغات المناسبة و تقليل المواد المضافة قدر الإمكان.
- 5- اختيار الشكل الصيدلاني الأنسب لإعطاء التكافؤ الحيوي الأسرع.
- 6- أخذ الاحتياطات أثناء التصنيع من حيث الأجهزة و الرقابة.
- 7- إعطاء المريض تعليمات كاملة حول طريقة استخدام الدواء و دقته للوصول للتوافر الحيوي المطلوب.

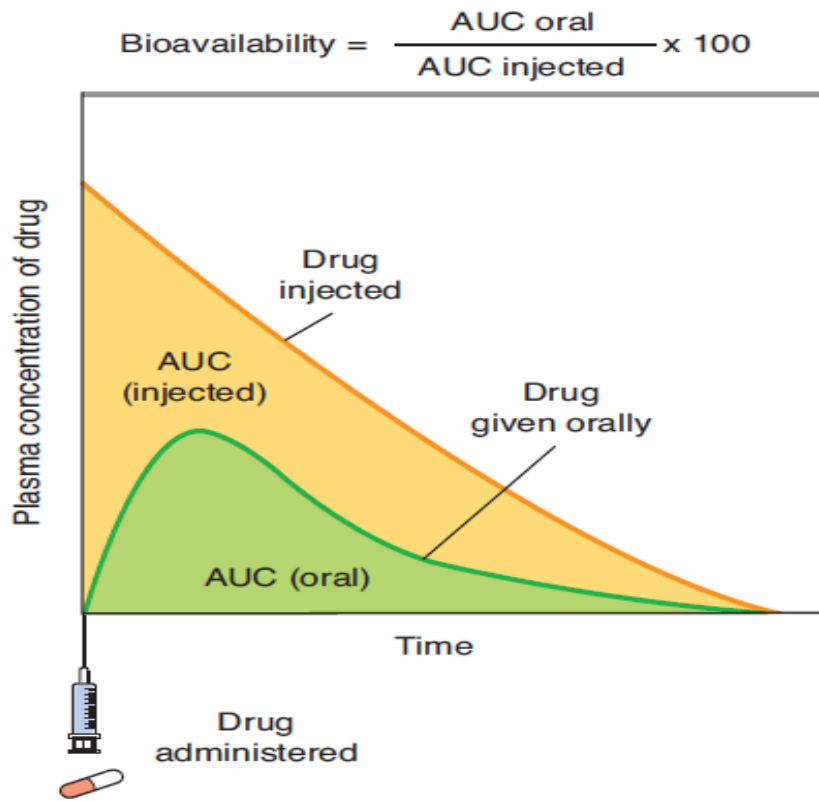
شرح منحنى التوافر الحيوي



- التركيز الأعظمي (C_{max}) وهو أعلى تركيز يصل إليه الدواء في الجسم
- زمن قمة التركيز (T_{max}) وهو زمن الوصول إلى التركيز الأعظمي ويقاس بوحدة الساعة.
- المساحة تحت المنحنى AUC تعكس مدى امتصاص الدواء.
- أدنى تركيز فعال (MEC) عتبة تعبر عن أدنى تركيز تكون المادة الدوائية فعالة عنده.
- أدنى تركيز سمي (MTC) عتبة تعبر عن التركيز الذي تبدأ عنده الآثار السمية للمادة الفعالة.
- On set نقطة تشير إلى بداية ظهور التأثير الدوائي.
- End set نقطة تشير إلى نهاية ظهور التأثير الدوائي.
- فترة الفاعلية (زمن تأثير الدواء) وهي الفترة التي تقع بين الـ On set والـ End set.

القياس الكمي للتوافر الحيوي:

- لحساب التوافر الحيوي يجب رسم مخطط التراكيز البلاسمية للدواء بالنسبة للزمن الأمر الذي يمكننا من قياس المساحة تحت المنحني AUC (Area under curve)
- لا يمكن تحديد التوافر الحيوي إلا بالاستناد إلى قيمة مرجعية.



التوافر الحيوي المطلق absolute bioavailability: ويرمز له بـ F

- هو العلاقة بين المساحة تحت منحنى التراكيز البلاسمية بعد إعطاء الدواء بالطريق المراد اختباره بدلالة الزمن والمساحة تحت منحنى التراكيز البلاسمية للطريق المرجعي لإعطاء الدواء (القيمة المرجعية هي تركيز الدواء في البلازما بعد إعطائه بالحقن الوريدي)
- وتتحدد رياضياً عند دراسة دواء جديد من خلال العلاقة التالية:

$$\text{Absolute bioavailability } F = \frac{AUC_{oral}}{AUC_{IV}} * \frac{Dose_{iv}}{Dose_{oral}}$$

القيمة المرجعية هي تركيز الدواء في البلازما بعد إعطائه بالحقن الوريدي.

يمكن أن تتراوح قيمة التوافر الحيوي المطلق من صفر (أي أن الدواء قد يكون غير ممتص أو عبارة عن طليعة دواء) إلى 100 بالمئة (الدواء ممتص بشكل كامل).

مثال:

تم حقن 10 مغ من دواء معين عن طريق الوريد فكانت قيمة الـ AUC تساوي 500 نانوغرام.ساعة/مل وعند تناول 60 مع من نفس الدواء كانت قيمة الـ AUC تساوي 750 نانوغرام.ساعة/مل .

احسب قيمة التوافر الحيوي المطلق و الجرعة الواجب اعطاءها بالطريق الفموي للحصول على نفس تأثير جرعة الطريق الوريدي.

$$F = (750/500) \times (10/60) = 0.25$$

هذا يعني أن 25% من الجرعة الممتصة عن طريق الفم تصل للدوران الدموي.

فإذا كانت الجرعة الفعالة عن طريق الحقن الوريدي تعادل 10 ملغ فإنه يجب تناول 40 ملغ عن طريق الفم للحصول على نفس التأثير العلاجي.

العوامل المؤثرة في تحديد التوافر الحيوي:

تتوزع العوامل المؤثرة في التوافر الحيوي إلى مجموعتين:

الأولى: تتعلق بالشكل الصيدلاني وتتخلص بالعوامل التالية:

1- الطبيعة الكيميائية للمادة الدوائية: ونذكر هنا على سبيل المثال لا الحصر كلاً من:

A. ذوبانية الدواء:

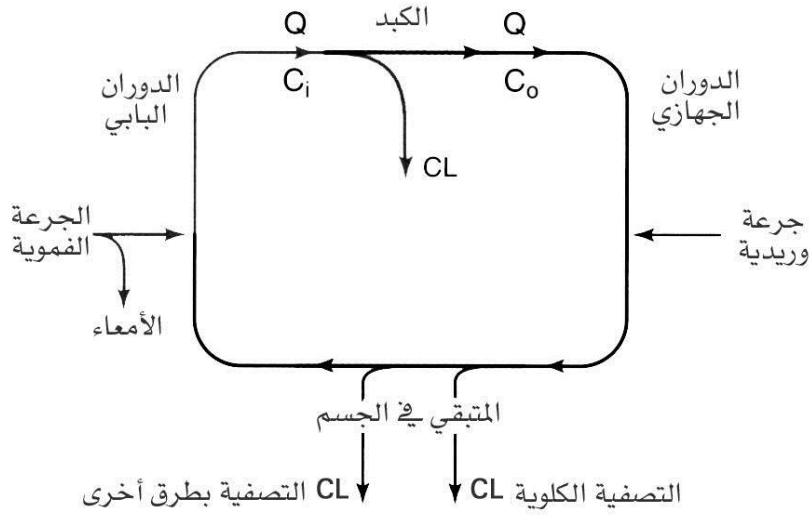
- الأدوية المحبة للماء بشدة تمتص بشكل ضئيل بسبب عدم قدرتها على عبور الأغشية الخلوية الغنية بالدهن.

- الأدوية الكارهة للماء بشدة تمتص أيضاً بشكل ضئيل لأنها لا تتحلل نهائياً بسوائل الجسم المائية وبالتالي لا تستطيع الوصول إلى سطح الخلايا.
- يمتص الدواء بسهولة: إذا كان كارهاً للماء بشكل كبير مع بعض الذوبانية في السوائل المائية.
- B. عدم الاستقرار الكيميائي لبعض الأدوية:
- البنسلين غير مستقر في درجة حموضة محتويات المعدة.
- يتخرب الأنسولين بالإنزيمات الهاضمة في السبيل المعدي المعوي.
- 2- **الصفات الفيزيائية للمادة الدوائية** (مثل البنية البلورية أو حجم حبيبات مسحوق الدواء).
- كلما كانت حجم حبيبات الدواء أصغر كان الامتصاص أسرع و بالتالي توافر حيوي أكبر.
- تؤثر البنية البلورية للمادة على امتصاصها و بالتالي على توافرها الحيوي.
- 3- **الطريقة المتبعة في تحضير الشكل الصيدلاني والسواغات الداخلة في التحضير ونتائج فحص الشكل الصيدلاني النهائي** (مثال: قساوة المضغوطات).

الثانية: تتعلق بالمريض ويمكن إجمالها بالتالي:

- 1- طبيعة الوجبات الغذائية التي يتناولها المريض وتوقيتاتها الزمنية. فقد يحدث تداخل بين الأدوية والأغذية حيث وجد أنه:
 - * قد تؤثر الأغذية على امتصاص بعض الأدوية مثل كلوكساسولين و باراسيتامول.
 - * قد تزيد الأغذية من تفكك بعض الأدوية مثل البنسلين و السيفالوسبورين.
 - * قد تتنافر بعض الأدوية مع الأغذية مثل تنافر الحليب مع دواء التتراسيكلينات.
- 2- عمر المريض والحالات التي يعاني منها حيث أن التقدم في العمر يرتبط مع انخفاض تأثير العبور الأول الناجم عن الاستقلاب الكبدي وربما يعود ذلك لانخفاض حجم كتلة الكبد والتدفق الدموي. كنتيجة لذلك يزداد التوافر الحيوي لبعض الأدوية مثل الـ propranolol - labetalol
- 3- العوامل الجينية للمريض أي ما يعرف بعلم الصيدلة الجيني (Pharmacogenomics) هو أحد فروع علم الصيدلة والذي يتعامل مع تأثير التنوع الوراثي للمرضى على الاستجابة.
- 4- فيزيولوجيا الجهاز الهضمي للمريض. أهمها

الاستقلاب الكبدي (تأثير العبور الأول): First Pass Hepatic Metabolism



زيادة استقلاب الدواء في الكبد يؤدي إلى نقصان التوافر الحيوي والعكس صحيح، حيث أن غالبية المستقلبات تكون غير فعالة.

التكافؤ الحيوي

Bioequivalence

يجب التمييز بين الأنواع التالية من التكافؤ الدوائي:

1- التكافؤ الحيوي:

مصطلح يطلق على مستحضرين صيدلانيين لنفس المادة و بنفس الجرعة عندما يتساويان في توافرهما الحيوي .

مثال: إعطاء مادة فعالة على شكل مضغوطات بنفس الجرعة ولكن لشركتين دوائيتين مختلفتين ليس من الضروري أن يعطيان نفس التأثير ولكن نقول أنهما متكافئين حيويًا إذا كان توافرهما الحيوي متشابهًا من حيث الزمن و الكمية.

2- التكافؤ العلاجي:

مصطلح يطلق على مستحضرين صيدلانيين لنفس المادة الدوائية وبنفس الجرعة عندما يعطيان نفس النتائج خلال الاستخدام الطبي لهما (نفس التأثير).

3- التكافؤ الكيميائي:

مصطلح يطلق على مستحضرين صيدلانيين لنفس المادة و بنفس الكمية عندما يحققان نفس النتائج بما يتعلق بالشروط و الفحوص الكيميائية و الفيزيائية المطبقة عليهما حسب دستور الأدوية. هذه الفحوص لا علاقة لها بالجسم فهذه الفحوص تجري على المادة الفعالة التي يحويها الشكل الصيدلاني و مواصفاتها و انحلاليتها.

ما هو الدواء الأصيل أو المرجعي (Brand Drug) والدواء الجنييس (Generic Drug) ؟

الدواء الأصيل هو دواء ذو علامة تجارية خاصة يتم تصنيعه وبيعه من قبل الشركة الدوائية التي قامت باكتشافه وتسجيله لأول مرة في مؤسسة الغذاء والدواء الأمريكية أو نظائرها من منظمات ترخيص الأدوية العالمية، بعد أن أجرت عليه الشركة جميع الأبحاث والدراسات السريرية اللازمة لإثبات فعاليته ودرجة أمانه، وبيان أعراضه الجانبية والجرعة المستخدمة منه، حيث تحصل الشركة على براءة اختراع لهذا الدواء يعطيها الحق وحدها في إنتاج الدواء لمدة زمنية معينة تصل إلى 20 سنة من تاريخ الموافقة على براءة الاختراع ولا يسمح لأي جهة أخرى في العالم خلال هذه المدة إنتاج الدواء دون الاتفاق مع الشركة الأم.

الدواء الجنيس (الدواء البديل) نسخة عن الدواء الأصيل صاحب العلامة التجارية الذي قامت الشركة الأم بإنتاجه أولاً، بعد انتهاء صلاحية حمايتها ببراءات الاختراع. والغاية من تصنيع الأدوية الجنيسة هي وجود دواء مماثل للدواء صاحب العلامة التجارية بسعر أقل مما يجعله متوفراً لشريحة أكبر من المرضى، وبذلك يساعد على خفض الإنفاق الصحي بصورة عامة.

انتهت المحاضرة

التحرر الدوائي والأشكال الصيدلانية الحديثة

التحرر الدوائي: هو العملية التي يترك فيها الدواء الشكل الصيدلاني ليصبح متاحاً لعمليات الامتصاص، الاستقلاب، التوزع والاطراح ليصبح في النهاية متوفراً للفعل الدوائي، ويمكن وصف عملية التحرر هذه بطرق متعددة كما يلي:

1- التحرر المباشر Immediate Release

يشير إلى التوافر الفوري للدواء للامتصاص أو الفعل الدوائي بحيث يسمح المنتج الصيدلي للدواء بالانحلال دون ميل لتأخير أو إطالة انحلال أو امتصاص الدواء.

2- التحرر المعدل Modified Release

تعريف الأشكال معدلة التحرر Modified –Release pharmaceutical Dosage Forms

هي أشكال صيدلية تم تعديل زمن و/أو مكان تحرر الدواء منها لتؤدي فعالاً علاجياً أو أهدافاً لا يمكن تحقيقها بالأشكال الصيدلية التقليدية.

يمكن إعطاء الأشكال الصيدلية معدلة التحرر بمختلف طرق تطبيق الأدوية التقليدية، حيث يمكن إعطاؤها عن طريق الفم أو تطبيق جليداً، أو عن طريق الحقن. إلا أن الأشكال الصيدلانية الفموية الصلبة هي الأكثر انتشاراً بين الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر سواء للأدوية الجديدة أو للأدوية الموجودة مسبقاً، ويعود ذلك بشكل أساسي إلى سهولة تطبيقها التي تقود إلى مطاوعة كبيرة للعلاج من قبل المريض، وتطبق غالباً بشكل مضغوطات أو كبسولات فموية.

العوامل الضابطة لتصميم الأشكال الصيدلية مضبوطة أو مديدة التحرر

(1) الخواص الفيزيوكيميائية للمادة الدوائية: مثل الحجم الجزيئي وقابلية الانتشار والانحلالية في الماء والثباتية.

(2) اعتبارات حرائك الدواء وتأثيراته: مثل الجرعة ومعدل التحرر ونصف العمر الحيوي، الجرعة العظمى.

(3) العوامل الحيوية: مثل الامتصاص وآليته ورتبته، التخرب في الأنبوب الهضمي والاستقلاب.

يوجد عدة أنماط من التحرر الدوائي المعدل، تتضمن:

1- التحرر المديد Extended Release

تصمم لتحقيق تأثير علاجي مطول بالتحرر المستمر للدواء خلال فترة زمنية ممتدة بعد تطبيق جرعة مفردة. تسمح هذه الأشكال بإنقاص عدد مرات التجريع مرتين على الأقل عنها في الأشكال ذات التحرر المباشر ويقسم الى:

- أ- التحرر المتناوب: Sustained Release يشير إلى تحرر بدئي للدواء كاف لإعطاء جرعة علاجية هجومية يتبعها تحرر تدريجي يمتد فترة من الزمن. ويكون تغير تركيز الدواء في البلازما صغير.
- ب- التحرر المضبوط: Controlled Release يتحرر الدواء بمستوى ثابت ويعطي تراكيز بلاسمية ثابتة مع الزمن. ويعد الديكستروأمفيتامين في مقدمة المواد الدوائية التي طبقت عليها هذه التقنية، حيث طرح في السوق الدوائية بشكل مطول التأثير Dexedrine®Spansules عام 1935 من قبل French & Smithkline وعندما نقول عند دواء انه ذو تحرر مضبوط هل هذا يعني أن باقي الادوية تكون غير مضبوطة ، هذا الكلام لا يقبل لذلك تدعى أدوية ذات تحرر من الرتبة صفر zero order release على الرغم من أن ليس كلها ذات تحرر من الرتبة صفر.
- ت- التحرر الطويل: Prolong release أي ان الدواء يتحرر على مدة طويلة ولكن هذا التحرر ليس من الرتبة صفر، أي انه غير ثابت مع الزمن، تارة ينقص وتارة يزيد، ولكنه يبقى مدة طويلة.

ملاحظة هامة:

من الجدير بالذكر أن المصطلحات التالية: **controlled-release, sustained release, prolonged**

action هي مصطلحات مرادفة للتأثير المديد **Extended Release** تعتبر بحسب دستور الأدوية

الأمريكي مصطلحات واحدة يمكن استخدام أحدها مكان الآخر.

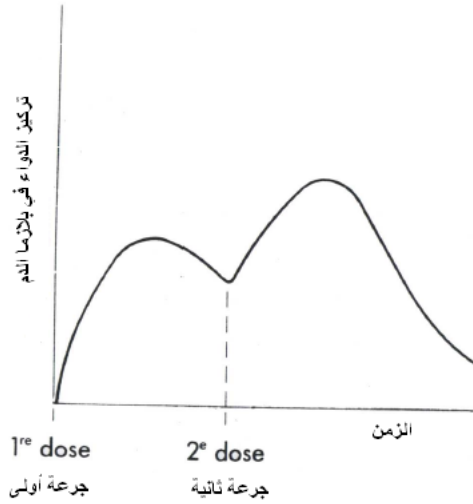
لا تطيل الأشكال الصيدلانية ذات التحرر المديد مدة الفعل الدوائي فحسب بل تحرر الدواء وفق حركات يمكن التنبؤ بها.

2- التحرر الأجل Delayed Release

لا تحرر هذه الأشكال الدواء مباشرة بعد تطبيقها، بل تظهر زمن كمون يحدث خلاله امتصاص قليل أو معدوم للدواء. قد يكون التحرر معتمداً على الزمن أو على تأثير PH القناة المعدية، مثال: الأشكال الفموية الملبسة معوياً.

3- التحرر المتكرر Repeat Release

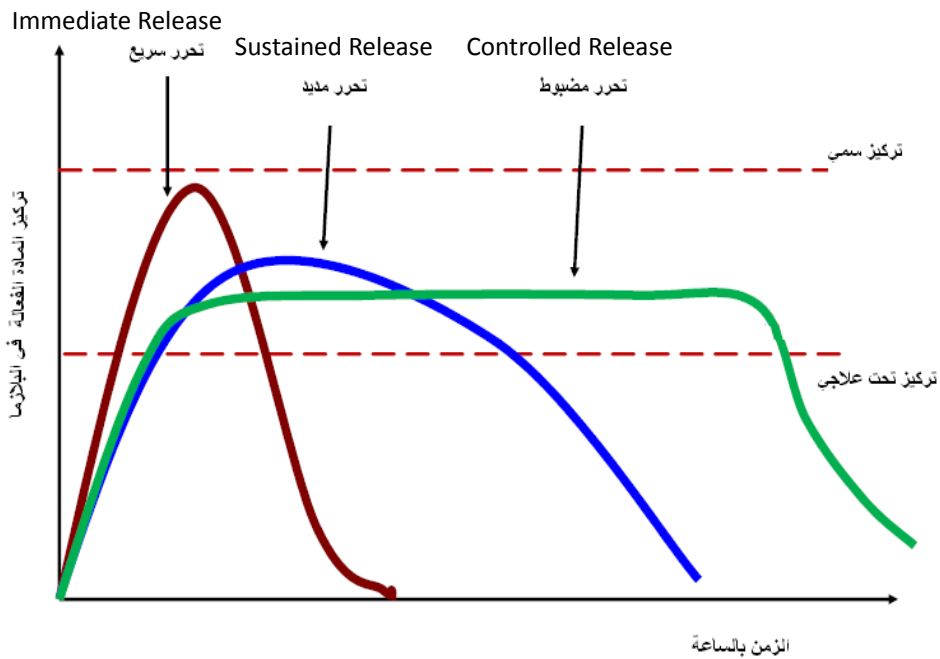
تضم الأشكال ذات التحرر المتكرر عادة جرعتين مفردتين من الدواء، واحدة تتحرر مباشرة والثانية تتحرر بعد فترة من الزمن ، ونشاهد أشكالاً يتم التحرر منها على عدة دفعات.



4- التحرر الموجه Targeted Release

تحرر هذه الأشكال الدواء مباشرةً نحو جزء محدد من الجسم أو تتركز الدواء في منطقة محددة من الجسم، نسيج أو موقع امتصاص أو موقع تأثير الدواء.

شكل يوضح اختلاف حركية الدواء حسب نمط تحرر المادة الفعالة من الشكل الصيدلاني:



مثال: نذكر من الأشكال الصيدلانية المعدلة بالنسبة للمضغوطات:

1- المضغوطات ذات التحرر السريع: تكون سرعة تحرر المادة الفعالة أكبر من سرعتها في حالة المضغوطات ذات التحرر المباشر والمخصصة لنفس طريق اعطاء الدواء. من أنواعها:

A. المضغوطات الفوارة: شكل ذو تحرر سريع نتيجة تفتتها في الماء بعد تناولها وبذلك يكون التوافر الحيوي للمادة الفعالة أكثر سرعة. تتكون من المادة الفعالة+ حمض الليمون+حمض الطرطر+بيكربونات الصوديوم.

B. المضغوطات المبعثرة: وتكون غير ملبسة وهشة ، حيث يحدث التفتت قبل وصولها للمعدة (في الماء قبل تناولها) أو داخل الجوف الفموي.

C. المضغوطات المنحلة: غير ملبسة ومخصصة لأن تكون منحلة بالماء قبل تناولها.

D. المضغوطات المجفدة: يتم الحصول عليها بالضغط وتجفيد المواد نصف الصلبة مباشرة قبل التعبئة والتغليف.

2- المضغوطات ذات التحرر المختلف: الهدف منها هو تحرير المادة الفعالة بعد اجتياز المضغوظة المعدة لحماية الغشاء المخاطي للمعدة أو لحماية المادة الفعالة من العصارة الحامضية للمعدة.

3- المضغوطات ذات التحرر البطيء: تكون سرعة تحرر المادة الفعالة بطيئة بهدف الحصول على معدل ثابت من المادة الفعالة في الجسم وخفض عدد الجرعات. وهنا نميز نمطين:

A. المضغوطات ذات التحرر المتكرر (متعددة الطبقات): وتكون المضغوظات محاطة بعدة طبقات مما يؤدي لتحرر المادة الفعالة على مراحل متتالية وبالنهاية تمديد زمن تحرر المادة الفعالة.

B. المضغوطات ذات التحرر المستمر: يتم حجز الجرعة الكلية للمادة الفعالة ضمن نظام يتحكم بمعدل إطلاق المادة الفعالة وقد يكون الاحتجاز ضمن سواغ غير قابل للذوبان في سوائل الجسم.

الأشكال الصيدلانية الحديثة

ما الحاجة الى وجود أشكال صيدلانية حديثة؟؟

- يجب أن يلبي نظام إيتاء الدواء مطلباً أساسياً هو إيصال الدواء بمعدل محدد خلال فترة العلاج ويتحقق ذلك في الأشكال الصيدلانية التقليدية بتكرار تناول الجرعات الدوائية بفواصل منتظمة تبعاً لخواص وحرائك الدواء.
- ان عدم التزام المريض بالجرعات الموصوفة قد يكون سبباً أساسياً للفشل في تحقيق الاستجابة العلاجية المرغوبة.
- تعد الأشكال الصيدلانية الفموية الخيار الأفضل بين الأشكال الصيدلانية المتوفرة للتطبيق الجهازي. إلا أن توافرها الحيوي الضعيف يلزم المريض استخدام جرعات كبيرة غالية الثمن و تكرار تناول الدواء عدة مرات في اليوم.
- هناك حاجة إلى وجود أشكال صيدلانية معدلة التحرر تزود الجسم بجرعة شبه ثابتة من الدواء خلال فترة طويلة نسبياً وبهذا تتحقق الفائدة العلاجية والمأمونية الدوائية مما ينقص حجم وعدد الجرعات المطلوبة.

أنظمة إيتاء الدواء الحديثة

تتميز الأشكال الصيدلانية المعهودة بأن المريض يتناولها فمويًا أو بطرق أخرى ، ثم يمتصها الجسم وتنتزع على جميع أجزائه بدرجة معينة من التركيز في الدم ولكن لا يلبث هذا التركيز أن ينخفض وتستدعي الحاجة لجرعة تالية. ولذلك نشأ من ذلك حالة من التفاوت المتتابع في تركيز الدواء في الدم وبالتالي عدم حصول المريض على الجرعة المثالية المتصلة إلا نادراً ولفترات قصيرة ومحدودة. وحيث إنه من أخطر المشاكل التي يواجهها الأطباء والصيدلة عدم تفيد المرضى بنظام تناول جرعاتهم بدقة وترتيب، برزت الحاجة عندئذ لايجاد طرق وسبل جديدة تضمن تناول الدواء في موعده وكمياته المحدودة مع القضاء على ظاهرة النسيان وعدم الاكتراث. كل ذلك وغيره أدى إلى تفكير العلماء بعدد من الطرائق الجديدة لإعطاء الدواء التي تقضي على هذه المعوقات من أجل مصلحة المريض، ومن أهمها: المستحضرات التناضحية (طريقة أوروس الفموية Oros -التحاميل التناضحية الشرجية Rectal Oros - طريقة إكيوسرت للعيون Ocusert- الملصقات الجلدية الجهازية).

تتسم الطرق الجديدة في إيتاء الدواء بالميزات الأساسية التالية:

أ- إمكانية إعطاء المريض جرعات صغيرة تكون فعالة.

ب- العمل على الإقلال من الآثار الجانبية السلبية.

ج- ضمان مزيد من الأمان والسلامة الدوائية.

تتضمن هذه الطرق:

1. نظام أوروس الفموي Oros

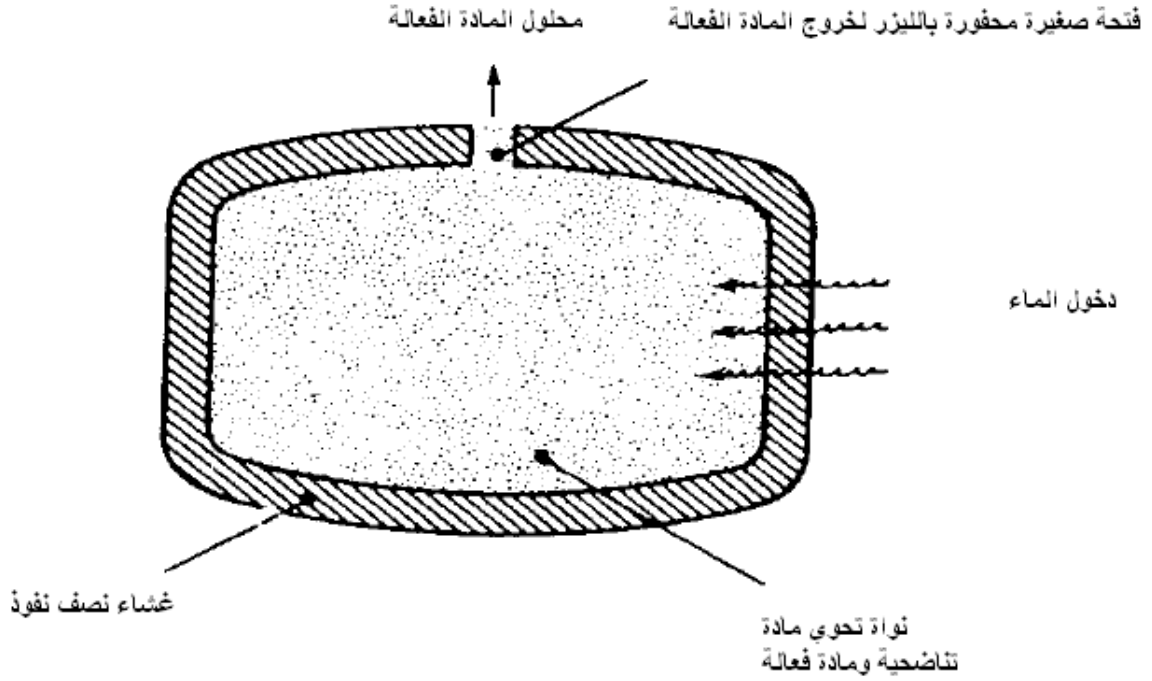
مستحضر صيدلي يعتمد على الضغط التناضحي كمصدر للطاقة اللازمة لاستمرار تسريب الدواء منه.

وقرص «أوروس» عبارة عن مضخة تناضحية تتكون مما يلي:

1- مخزن الدواء أو المادة الفعالة.

2- غلاف شبه نفوذى يحيط به كاملاً غير نفوذ للمواد التناضحية والمادة الدوائية الفعالة.

3- فتحة صغيرة في الغلاف محفورة بالليزر ويجب أن يكون قطرها بين 4 ميكرومتر و2 مم.



يتم تسريب المادة الفعالة الكامنة من خلال الفتحة حسب الخطوات التالية:

أ- ينفذ الماء الموجود في الجهاز الهضمي إلى الداخل عن طريق الفتحات الصغيرة النفوذية للغلاف المحيط بها.

ب- تذوب المادة الفعالة أو الدواء في هذا الماء فيتكون هناك محلول ذو ضغط تناضحي.

ج- يؤدي نفوذ الماء إلى ارتفاع الضغط المائي فيدفع ذلك كميات من المحلول المشبع من خلال الفتحة المخصصة لذلك في الغلاف بكميات متساوية وبصورة متواصلة.

د- لدى نفاذ كمية الدواء الذائبة في المحلول أو استهلاكها يتوقف تدفق المحلول من الفتحة لانعدام الضغط المائي.

هـ- يمتص الجسم المادة الفعالة ويبدأ مفعولها بانتظام واستمرارية.

العوامل المؤثرة على تحرر المادة الفعالة في نظام أوروس العادي:

1- ذوبانية المادة الفعالة.

2- الضغط التناضحي.

3- قطر فتحة الخروج.

4- طبيعة الغشاء

ونرى من ذلك أن الأوروس يختلف عن الأقراص العادية بالنقاط التالية:

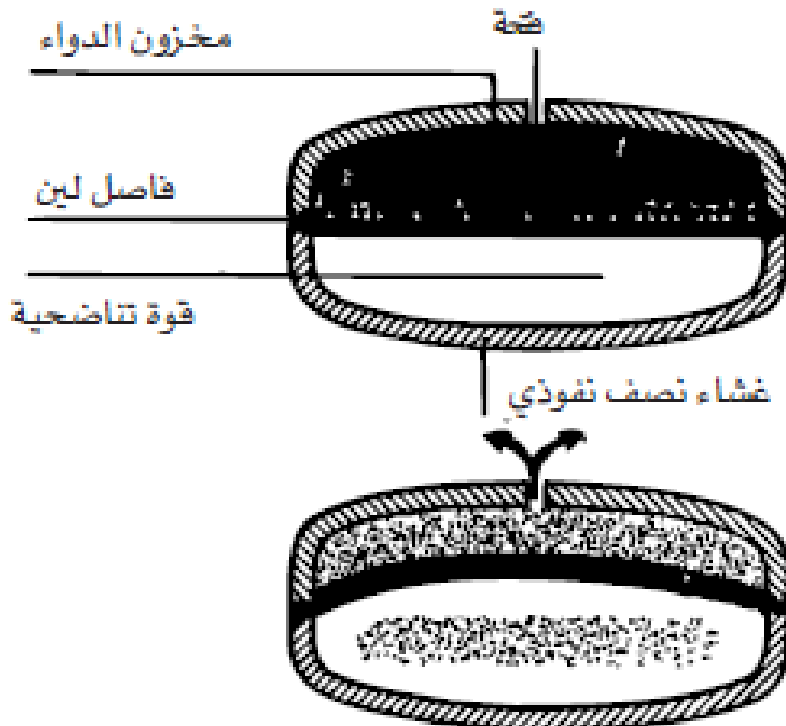
١- إن المادة الفعالة تذوب داخل الأوروس في الماء.

٢- يحافظ الأوروس على شكله ومظهره الخارجي ويخرج مع البراز وكأن لم يحدث له شيء ولكنه بدون المادة الفعالة. وحيث أن تسريب المادة الفعالة من الأوروس لا تعتمد على حركة الأمعاء ولا تتأثر بها فإنه يبقى متواصلاً وبجرعات متساوية.

توجد أنماط أخرى للمستحضرات التناضحية الفموية أهمها:

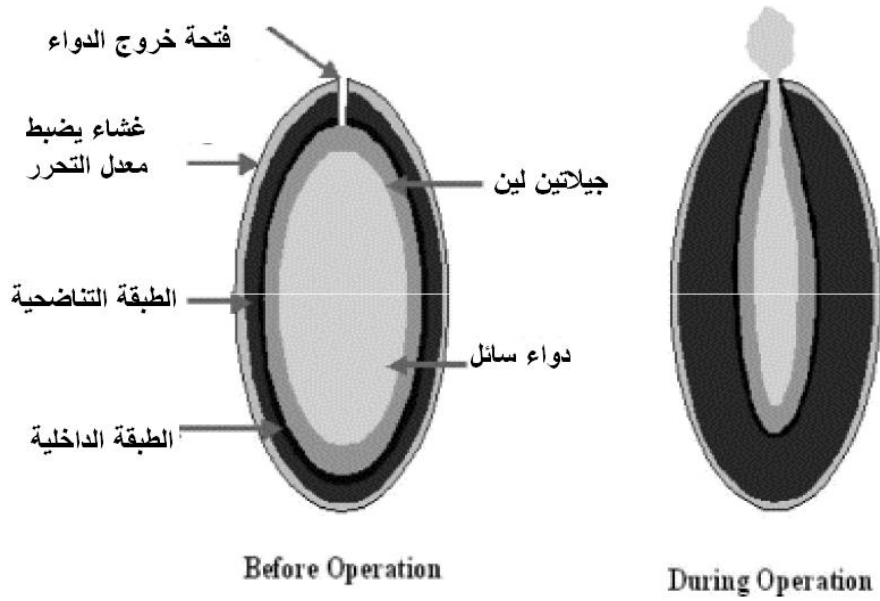
2. نظام أوروس من نمط (ثنائي الحجر) PUSH – PULL™

مصمم للمواد الفعالة شديدة الانحلال في الماء . يتألف هذا النظام الدوائي من حجرتين: حجرة علوية تحوي المادة الفعالة وحجرة سفلية تحوي المادة التناضحية ويفصل بين الحجرتين غشاء مرن كتوم والحبة الدوائية في هذا النظام محاطة بغشاء صلب نصف نفوذ يسمح بمرور الماء من الخارج إلى الداخل.



تم اقتراح أشكال مختلفة من الأشكال الدوائية التناضحية ثنائية الحجرة، على سبيل المثال:

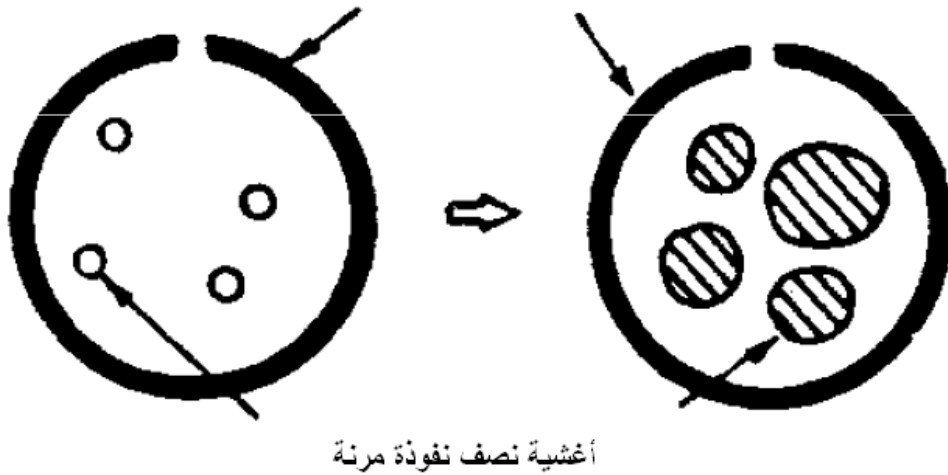
A. نظام أوريوس يحوي حجرة مركزية (تحوي المادة الفعالة) محاطة بحجرة تناضحية



B. نظام أوريوس متعدد الحويصلات: كما في الشكل المرفق

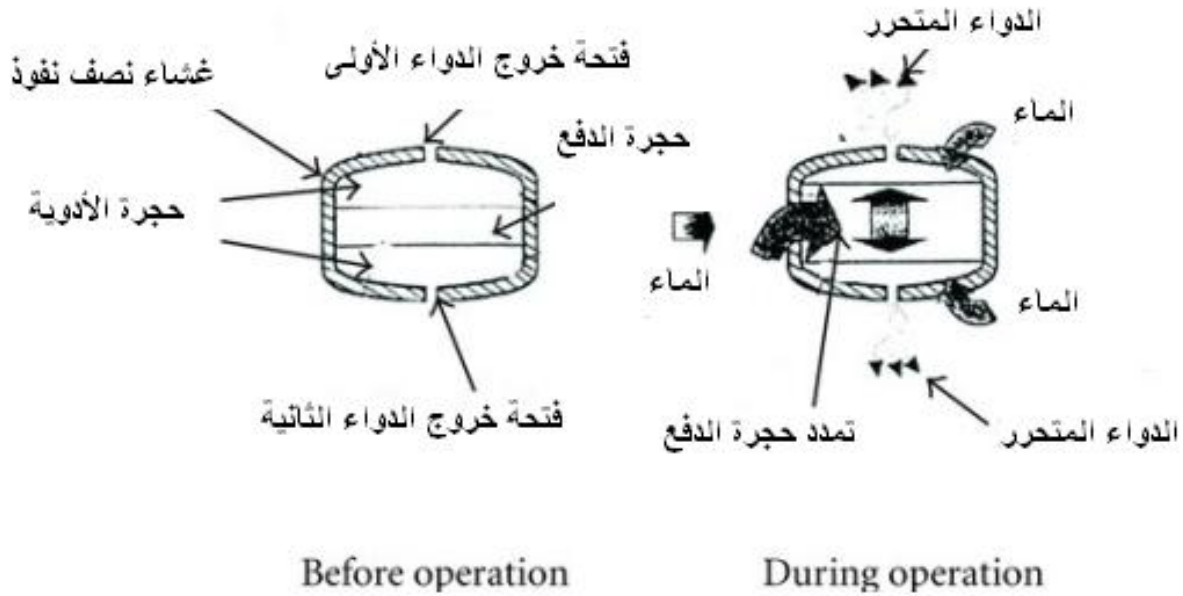
نظام أوريوس متعدد الحويصلات

أغشية نصف نفوذة صلبة



3. نظام أوريوس سندويشي (SOTS) Sandwiched osmotic tablets

كما في الشكل التالي:

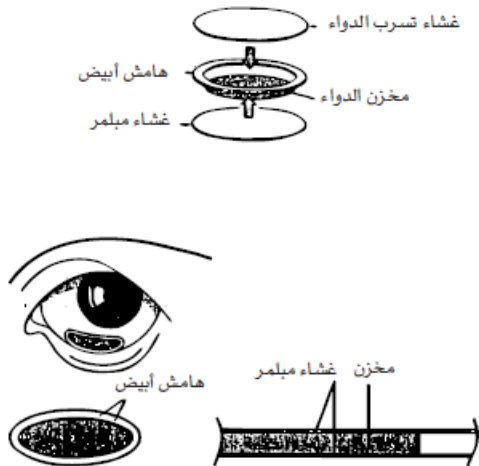


4. نظام أوكيوسيرت العيني Ocusert

شكل صيدلي حديث عبارة عن « وحدة انتشار » يقصد منه المعالجة الخارجية للعين (لمعالجة الجلوكوما في العين بالإضافة لمعالجة الالتهابات الجرثومية والفيروسية).

- يتألف من المخزن الذي يحتوي على الدواء والمنصة.

- يقع المخزن الدوائي في وسط أغشية بوليميرية تستطيع السيطرة على مدى التسرب الدوائي بنسبة معينة من خلال الأغشية النفوذية باتجاه السوائل الدمعية.



أوكيوسيرت عيني - Ocusert

5. اللصاقات الجلدية الجهازية

تتألف اللصاقات الجلدية من الطبقات التالية:

- 1- غشاء خلفي غالق لحماية النظام من الدخول البيئي ومن فقد الدواء من النظام والنداوة من الجلد.
- 2- مستودع الدواء لتخزين وإطلاق الدواء.
- 3- بطانة إطلاق التي تنزع قبل التطبيق وتتيح إطلاق الدواء.
- 4- طبقة لاصقة للمحافظة على التماس مع الجلد بعد التطبيق.

الطبقة الظهرية

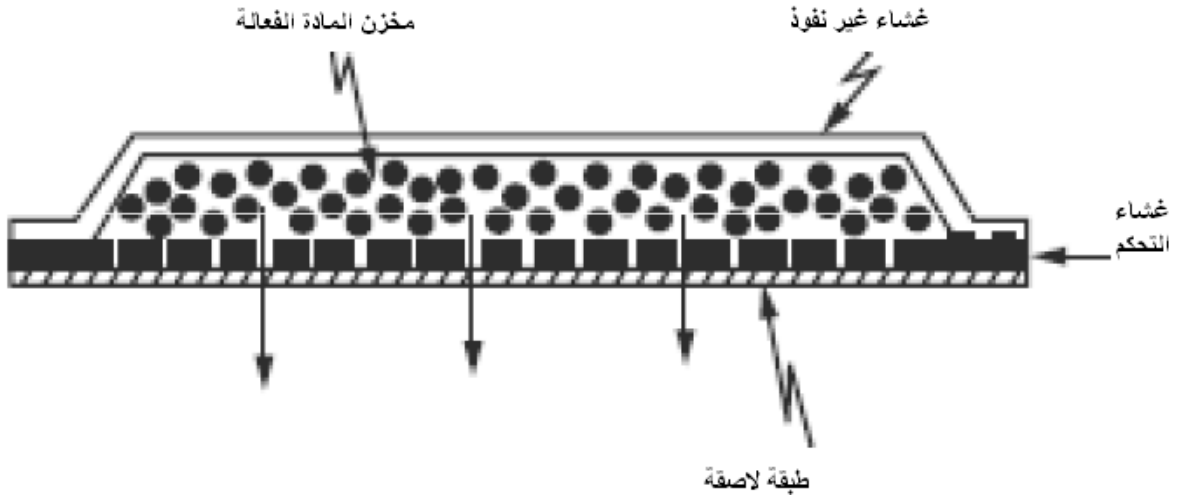
تستعمل أفلام من البولي بروبيلين والبولي إيثيلين والبولي أوليفين والتي تكون شفافة .

الطبقة اللاصقة

حساسية للضغط موفرة المقدره على الالتصاق بالجلد بضغط اصغري والبقاء للفترة الزمنية المطلوبة، غير مهيجة، غير محسسة، عديمة السمية، إزالتها سهلة بعد الاستعمال وتسمح بجريان عبر الجلد متوافق مع جميع مكونات النظام يمكن تضمين الدواء ضمن الطبقة اللاصقة لتأمين الجرعة الهجومية نستعمل البولي بوتيل اكريلات – بولي ايزو بوتيلين وثنائي اوكسيد السيلكون الغرواني مع زيت معدني – بولي ايزو ايتيلين

أغشية إطلاق الدواء

نستعمل بولي ايتيلين مع بنى مكروية المسامات لتفي بالموصفات المرغوبة للنظام .



مثال:

نظم إيطاء الدواء بطريق الأدمة باستخدام اللصاقات ذات المستودع الدوائي:

يحتوي هذا النظام مستودع دوائي على شكل سائل أو هلام، غشاء ضبط التحرير المعدل ، طبقات ظهرية مساندة.

لصاقات النترولييسيرين Nitroglycerin patches

- يعد النترولييسيرين مادة دوائية مستخدمة بشكل واسع في المعالجة الوقائية للذبحة الصدرية .
- يمتص النترولييسيرين بشكل مستمر مسبباً وصول الدواء الفعال إلى الأعضاء الهدف دون المرور على الأمعاء أو المعدة أو الكبد ، وبذلك يتجنب المريض إمكانية استقلاب المادة أو تفككها.
- تتميز هذه الطريقة بسهولة استعمالها وطول مدة مفعولها ، وكذلك توقف هذا المفعول فور نزع الملصقة من مكانها.
- تغني المريض عن أخذ أقراص المص تحت اللسان عدة مرات في اليوم (لصاقة واحدة كل 24 ساعة).

إن الجرعة السمية للنترولييسيرين قريبة من الجرعة العلاجية وبالتالي عند استخدام اللصاقات نتخلص من احتمال استخدام المريض جرعة زائدة حيث تطبق هذه اللصاقات مرة واحدة في اليوم.

كيف يجب أن تستخدم؟

توضع لصاغة النتروغليسيرين مرة واحدة في اليوم في الصباح لكن من المهم إزالتها حوالي 8-12 ساعة في الليل ثم توضع واحدة جديدة في الصباح و السبب في ذلك عند وضع اللصاغة 24 ساعة متكاملة سيتم تعريض الجسم لكميات كبيرة تحوي كمية فائقة من الدواء.

تطبق عادة على الصدر أو الظهر أو الأذرع العلوية أو الأكتاف يجب أن يكون المقر المختار خالياً من الشعر و نظيفاً و جافاً و سليماً (غير مكشوط أو مجروح) بحيث تلتصق الرقعة بدون صعوبة ، ولا يشجع استخدام الأطراف تحت الركبة أو المرفق.

يجب أن يفهم المريض بأن التمرين الفيزيائي و درجات الحرارة المحيطة المرتفعة مثل الساونا يمكن أن تزيد من امتصاص النتروغليسيرين.

.....
انتهت المحاضرة

التداخلات الدوائية

تعد التداخلات الدوائية أحد الأسباب الأساسية للأخطاء الطبية ويحدث التداخل عندما يتغير تأثير الدواء بسبب وجود دواء آخر أو أكثر، أو لأسباب أخرى كالطعام أو الشراب أو بسبب بيئة كيميائية معينة.

إن نسبة الوفيات بسبب التداخلات الدوائية هي 3-5% من الأخطاء الطبية إذ أن عدد الأدوية كبير جداً ومهما كان الطبيب بالمعرفة الكافية والاضطلاع المستمر على الأدوية الحديثة وأسمائها التجارية، فمن الصعب وخصوصاً مع اختلاف الخبرة بين الأطباء، أن يستطيع حفظها جميعها، ومعرفة تأثيراتها غير المرغوب فيها وخاصة الآثار الجانبية النادرة الحدوث مع أنواع الأدوية الأخرى كلها.

عندما يصف الطبيب للمريض دواء جديد، يجب أن يخبره المريض عن جميع الأدوية سواء بوصفة أو بدون، المكملات الغذائية، الفيتامينات، المعادن والأعشاب التي يتناولها، بالإضافة إلى الأطعمة التي يتناولها.

الأسئلة الواجب طرحها على الطبيب أو الصيدلاني قبل تناول الدواء:

- هل من الممكن استخدام هذا الدواء مع أدوية أخرى؟
- هل هناك أنواع معينة من الأطعمة أو المشروبات ينبغي أن يتفادها المريض؟
- ما هي علامات التداخلات الدوائية المحتملة التي ينبغي أن يعرفها المريض؟

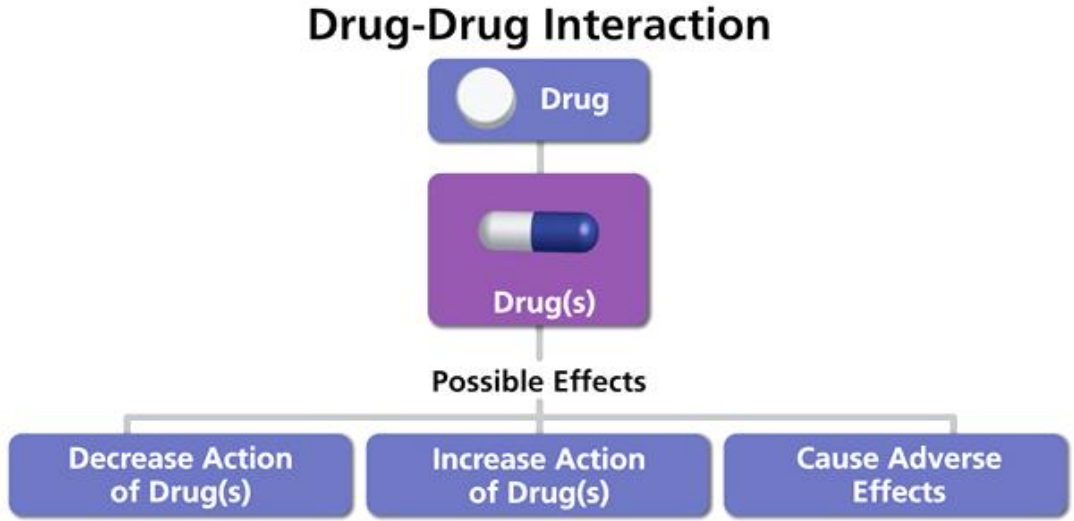
مفهوم التداخلات الدوائية:

يعرف التداخل الدوائي بأنه مجمل التبدلات التي تطرأ على حركية الدواء أو على تأثيره عند مشاركته مع دواء آخر، فإذا حصل نتيجة مشاركة الدواء M1 مع الدواء M2 زيادة في تأثير الدواء M1 نكون أمام حالة تآزر دوائي Synergy ، أما إذا حصل نتيجة المشاركة نقص في تأثير الدواء M1 نكون أمام حالة تعاكس أو تضاد دوائي Antagonism .

ما هو نتيجة التداخل الدوائي؟

قد ينتج عنه:

- 1- نقص أو قلة التأثير الدوائي.
- 2- تكوين مركب أشد فعالية مما لو كان كل مركب يستخدم على حده.
- 3- أو الزيادة الغير مرغوبة لتأثير الدواء التي قد تصل لدرجة السمية وظهور آثار جانبية .



أين يحدث التداخل الدوائي؟

1- خارج الجسم Outside the body

في الإناء أو الزجاج أو السرنجة التي تحتوي الدواء نتيجة عدم التوافق الفيزيائي والكيميائي وينتج عنه ترسيب أو ادمصاص أو تشابك أو تثبيط.

مثال: ليدوكايين مع الباربيوتورات – أحماض مع قلوبات.

2- داخل الجسم Inside the body

تداخل الحركية الدوائية Pharmacokinetic Interaction

تداخل المؤثرات الدوائية Pharmacodynamic Interaction

A. تداخل الحركية الدوائية Pharmacokinetic Interaction

هذا النوع من التداخل له أربعة أشكال رئيسية ويعبر عنها بالحروف (ADME) وهي اختصار لكل من الكلمات الآتية:

Absorption Interaction	1. تداخل الامتصاص
Distribution Interaction	2. تداخل التوزيع
Metabolism Interaction	3. تداخل الاستقلاب
Excretion Interaction	4. تدخل الإطراح

1. تداخل الامتصاص:

تفاعلات تؤثر على امتصاص بعض الأدوية في الجسم سواء تم إعطائها معاً عن طريق الحقن أو طريق الفم. يتأثر بأربعة عوامل وهي:

- 1- تغيير درجة الحموضة المعدية المعوية. Changes in the pH of the gut.
- 2- تغيير الحركة المعدية المعوية. Ultration of gut motility.
- 3- الإتحاد الفيزيائي والكيميائي Physical or Chemical binding مثل تغيير الادمصاص أو الاستحلاب.
- 4- سوء الامتصاص الناتج عن الأدوية Mal Absorption caused by Drugs

أمثلة:

- مركبات السلفا يقل امتصاصها بوجود مضادات حموضة (Antiacids) .
- بعض الأدوية يزيد امتصاصها في الوسط القلوي والبعض الآخر يزيد في الوسط الحمضي ويترتب على ذلك زيادة أو قلة التأثير الدوائي.
- إعطاء بعض الأدوية التي تسبب زيادة الحركة المعدية المعوية كالمسهلات يؤثر على امتصاص أدوية أخرى مما يؤدي إلى خفض تركيزها في بلازما الدم وينتج عن ذلك فشل المعالجة بينما الأدوية التي تقلل من الحركة المعدية المعوية كالمقبضات أو المسكنات تزيد من امتصاص الأدوية بدرجة كبيرة قد ينجم عنها زيادة تركيز الدواء المستخدم في بلازما الدم لدرجة السمية.

-بعض الأدوية تمنع امتصاص أدوية أخرى فمثلا: القلويات تمنع امتصاص التتراسيكلين وكذلك يتعطل امتصاص مركبات نيتروفوران والتتراسايكلين بوجود شوارد معدنية كأملح الكالسيوم – الحديد – الزنك – المغنزيوم حيث تتحد هذه الشوارد مع الأدوية مكونة مركبات غير ذائبة لا تمتص.

2- تداخل التوزيع / الانزياح:

تفاعلات تغير من معدل توزيع الدواء في الجسم.

بعد أن يتم امتصاص الدواء يتم توزيعه في الجسم كله عبر جهاز الدوران ويرتبط جزء من الدواء مع بروتين البلازما والجزء الآخر يبقى حراً وهو المسؤول عن التأثير العلاجي.

- تنافس بعض الأدوية أدوية أخرى على مكان ارتباطها في بروتين البلازما. مثال: الفينيل بيتازون والساليبيلات تحل محل السلفا ومضادات التجلط على بروتين البلازما.

- الأدوية ذات الارتباط العالي مع بروتين البلازما تكون كفاءتها العلاجية منخفضة مثل: بعض السلفا.

3- تداخل الاستقلاب:

تفاعلات تغير من معدل تمثيل الدواء في الجسم.

يتوقف هذا النوع من التداخل على تحريض أو تثبيط إنزيمات التمثيل الدوائي بواسطة بعض الأدوية. وينتج عن هذا التحريض أو التثبيط زيادة أو تقليل التأثير الدوائي لأدوية أخرى.

مثال:

- الباربيوتورات تسبب تحريض إنزيمي يساعد على استقلاب أدوية أخرى.

- كلورامفينيكول يسبب تثبيط إنزيمي يمنع استقلاب أدوية أخرى مثل: الفينوتوين حيث يرتفع مستوى الأخير في الدم لدرجة السمية.

4- تداخل الإطراح:

تفاعلات تغير من معدل تخلص الجسم من البقايا الدوائية عن طريق الكليتين أو الكبد أو أي طريقة أخرى.

معظم الأدوية تطرح عبر البول أو عبر الصفراء – تؤثر بعض الأدوية على إطراح البعض الآخر وذلك يتوقف على ثلاثة متغيرات:

- 1- تغيير درجة حموضة البول - القلويات البولية (Urinary Alkalinisers) مثل: بيكربونات الصوديوم تساعد على سرعة إطراح السلفا والباربيوتورات والساليسيلات وكذلك القلويات تقلل من فاعلية المضادات الحيوية والحامضية.
- 2- تغيير جريان الدم الكلوي: مثل البروبنيسيد (Probenecid) يستخدم في منع حدوث نوبات النقرس و يقلل من إطراح البنسلين.
- 3- تغيير إطراح الصفراء: مثل: التتراسايكلين والبنسلين حيث أنها تطرح عبر الصفراء إلى الأمعاء حيث تستقلب بواسطة الفلورا المعوية (البكتيريا المعوية) ويعاد امتصاصها بشكل فعال إلا أن ذلك يتأثر بوجود مضادات حيوية أخرى تثبط عمل هذه الفلورا. مثال: التتراسايكلين يثبط عمل الفلورا ويؤدي ذلك إلى منع تأثير البنسلين.

B. تداخل المؤثرات الدوائية Pharmacodynamic Interaction

يقصد به تغيير فعل دواء ما من خلال تواجد دواء آخر معه في موقع التأثير ذاته أي أن هذا الأمر يحدث في موقع الفعل الدوائي فيكون التداخل إما مباشر حيث تتسابق بعض الأدوية إلى نفس المستقبلات وإما أن يكون غير مباشر وهذا يتعلق بالتداخلات المرتبطة بالآليات الفيزيولوجية وهذا التداخل له أربعة أنواع:

- 1- تداخل الإضافة والتآزر.
- 2- تداخل التضاد أو المعارضة.
- 3- التداخل تبعا لتغيرات آليات النقل الدوائي.
- 4- التداخل تبعا لخلل التوازن في السوائل والمحاليل.

الأشكال المختلفة للتأثيرات الدوائية

هناك أربع أشكال رئيسية للتداخلات الدوائية وهي :

1- الإضافة addition

تكون الاستجابة الناتجة عن تناول الدوائين معاً هي ذاتها الناتجة عن تناول كل دواء على حدة، أي يمكننا التعبير عن التأثير الحاصل كمعادلة بسيطة بالشكل التالي: $2 = 1 + 1$.

مثال 1: البروبانولول هو عبارة عن دواء يستخدم كخافض ضغط، والهيدرازين هو أيضاً عبارة عن دواء يستخدم كخافض للضغط، وعند استخدامهما مع بعضهما فإن التأثير الخافض للضغط هو مجموع تأثيرهما معاً.

مثال 2: الأسيرين هو مضاد تكدس صفيحي، الوارفارين هو مضاد تخثر، عند استعمالهما معاً فإن التأثير الناتج هو مجموع تأثيرهما معاً، لكن في هذه الحالة قد يؤدي استعمالهما معاً إلى حدوث نزوف خطيرة.

2- التآزر synergism

يكون في هذه الحالة التأثير الناتج عن استخدام الدوائين يفوق الناتج عن استخدام كل منهما على حدة، ويمكن التعبير عن التأثير الحاصل كما يلي: $3 = 1 + 1$

مثال: السلفاميتوكسازول هو عبارة عن مضاد جرثومي يمنع تحول طليعة حمض الفوليك إلى حمض الفوليك الذي تحتاجه الجراثيم لاصطناع البورينات و البيريميدينات. و التريميتوبريم هو مضاد جرثومي أيضاً يقوم بتثبيط تحول حمض الفوليك إلى تيتراهيدروفوليك وعند استخدام الدوائين معاً إن الفعالية المضادة للجراثيم تكون أكبر من مجموع فعاليتي الدوائين عند استخدام كل منهما على حدة .

3- التقوية

في هذه الحالة تصبح المادة غير الفعالة (عند مشاركتها مع دواء آخر) فعالة، ويكن التعبير عنها كما يلي:

$$2 = 1 + 0$$

مثال: الأموكسيسيلين هو مضاد حيوي يحوي في بنيته على نواة البيتا لاكتام، لكن تمتلك بعض الجراثيم أنزيم بيتا لاكتاز، الذي يمكنها من تفكيك حلقة البيتا لاكتام وبالتالي تقل فعالية هذا المركب، ويصبح الجراثيم منيعة نوعاً ضد هذا الدواء. في حين أن حمض الكلافونيك ليس بمضاد حيوي، لكنه قادر على تثبيط أنزيم

البيتا لاكتاز. وبالتالي عند استعماله بالمشاركة مع الأموكسيسيلين فإنه سيتحول من مادة عديمة الفعالية إلى مادة فعالة ساهمت في زيادة التأثير المضاد للجراثيم .

4- التضاد

في هذه الحالة وعند استعمال الدوائين معاً، فإن أحدهما يلغي تأثير الآخر، ويمكننا التعبير عنها بالشكل التالي:
 $0 = 1 + 1$

مثال (1): استعمال دواء مضاهي agonist مع آخر مثبط antagonist فإن أحدهما سيلغي تأثير الآخر، كاستعمال الأسيتيل كولين مع الأتروبين.

مثال (2): التتراسكلين هو عبارة عن مضاد حيوي، لكن عند استخدامه مع أحد مضادات الحموضة أو مع الحليب سوف يؤدي ذلك إلى تشكيل معقدات تمنع امتصاصه، وبالتالي لن يظهر أي تأثير له عند استعماله.

العوامل المؤثرة في التداخل الدوائي:

أولاً: العوامل التي تتعلق بالمواد الدوائية المتشاركة:

1- الجرعة:

لا يتم التداخل بين دوائيين إلا بعد تجاوز جرعة معينة، فمثلاً لكي يزيح مضاد التهاب لاسيترونيدي الـ Warfain من ارتباطه ببروتينات بلاسما الدم يجب أن يكون المقدار المتناول من مضاد الالتهاب مرتفعاً.

2- طريق الإعطاء:

تحصل بعض التداخلات الدوائية في الجهاز الهضمي مثل تداخل التتراسكلين والحليب.

3- توقيت الإعطاء:

يحدث التداخل عادةً بين الأدوية المتشاركة عند إعطائها بشكل متزامن أو متتابع خلال فترة زمنية محددة، لذا فإن المباشرة بين استعمال هذه الأدوية لا يؤدي إلى تداخلها.

4- طبيعة الأدوية المتشاركة:

تزداد خطورة التداخلات بين الأدوية المتشاركة عندما تملك هذه الأدوية تأثيرات غير مرغوب فيها أو سمية متشابهة، مما يؤدي إلى تآزر التأثيرات غير المرغوب فيها، والتي تصل إلى درجة السمية.

5- عدد الأدوية المتشاركة:

يزداد احتمال حدوث التداخلات الدوائية بازدياد عدد الأدوية المتشاركة عند المريض نفسه.

ثانياً- العوامل التي تتعلق بالمريض نفسه:

1- عمر المريض:

يختلف تأثير الأدوية لدى حديثي الولادة والمسنين عنه لدى البالغين، وهذا ناجم عن الاختلاف على جميع مستويات مرحلة الحركة الدوائية؛ إذ يتبدل استقلاب الدواء وتوزعه وطرحه مع تبدل العمر.

2- العوامل الوراثية:

هذه العوامل لها دور في حدوث التداخلات الدوائية التي تحصل في مرحلة الحركة الدوائية.

3- الارتكاسات التحسسية الذاتية:

يمكن أن تحدث بعض الحوادث التحسسية لدى استعمال مقادير ضئيلة من الأدوية المتشاركة، وقد يكون للعوامل الوراثية دور في هذه الحوادث قد تكون خطيرة.

التداخلات الدوائية الغذائية

- إن وجود الطعام في المجرى الهضمي يمكن أن يؤثر على التوافر الحيوي للأدوية إما مباشرة أو بشكل غير مباشر.
- يمكن أن يحصل التداخل على مستوى الحركة الدوائية (الامتصاص – الاستقلاب – الاطراح) أو على مستوى الفعالية العلاجية.

أنماط التداخلات الدوائية- الغذائية

1- تأثير الطعام على امتصاص الدواء

A. تشكيل معقدات مع الدواء

مثل المضادات الحيوية مع الحليب ومشتقاته، الفارق الزمني بين تناول الدواء وهذه المشتقات يجب أن يكون ساعتين على الأقل.

B. تأثير الطعام على سرعة الإفراغ المعدي

العوامل التي تسرع الإفراغ المعدي:

الاستلقاء على الجانب الأيمن، النشاط الرياضي الخفيف، قرحة الاثني عشر، بعض الأدوية مثل الميتوكلوبراميد.

العوامل التي تؤخر الإفراغ المعدي:

الاستلقاء على الجانب الأيسر، القرحة المعدية، السرطان المعدي، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، الطعام.

C. تأثير الطعام على حركة المعدة

يمر الماء والكتلة الطعامية المهضومة المصغرة بينما الجزيئات الكبيرة التي لم تهضم (أكبر من 2 – 3ملم) لا تمر بل تستقر في قاع المعدة.

2- دور الطعام في تعديل درجة الـ pH

ان PH المعدة الفارغة هي بحدود 1-2. يميل الطعام لرفع درجة حموضة المعدة إلى 3-6 وأحياناً حتى 7 حسب حجم الامتلاء ونوع الطعام.

3- دور الطعام في تحريض الإفرازات الهضمية

الدمس تحرض إفراز الصفراء والتي تزيد من انحلال الأدوية ضعيفة الانحلال وتعزز امتصاصها.

4- التنافس بين مكونات الغذاء والدواء على آليات امتصاص خاصة

يؤدي إلى تثبيط تنافسي لامتصاص الدواء.

5- تأثير الطعام على استقلاب الدواء

عصير الكريفون يحتوي على مواد كيميائية تثبط الأنزيمات المعوية والكبدية المسؤولة عن استقلاب العديد من الأدوية ويؤدي نتيجة ذلك لزيادة التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية.

6- تأثير الطعام على إطراح الدواء

بعض الأطعمة ربما تؤثر على PH البول والذي بدوره يؤثر على إعادة الامتصاص للأدوية الحمضية والقلوية.

7- تأثير الطعام على فعالية الدواء

- الأوراق الخضراء غنية بفيتامين K الذي يلعب دوراً في تشكل الخثرات الدموية بالتالي تتداخل هذه الأطعمة مع المميعات الدموية وتقلل فعاليتها.

- مشاركة الكحول مع الانسولين أو خافضات السكر الفموية تؤدي لزيادة تأثير هذه الأدوية وحدوث انخفاض شديد في سكر الدم.

انتهت المحاضرة

الجرعة الدوائية وحساب الجرعات

الجرعة الدوائية: تعرف بأنها الكمية الكافية من الدواء المتناولة من قبل المريض لإحداث أفضل أثر علاجي عند المريض. وهي تتراوح بين الحد الأدنى للجرعة (وهي أصغر كمية من الدواء تحدث تغيرات) والحد الأعلى للجرعة (وهي أكبر جرعة مؤثرة لا تسبب تفاعلات سامة).

على الرغم من أن مهمة الطبيب تحديد كمية الجرعة المعطاة للمريض فإن الصيدلاني دور أساسي وهام في تأكيد أن الجرعة مناسبة. وهنا يجب التمييز بين عدة أنواع للجرعات وهي:

1- الجرعة الوحيدة:

أن يتناول المريض الدواء لمرة واحدة مثال: كلوتريمازول (بيبوز مهبلية) تستخدم لعلاج الفطور المهبلية، وتأخذ مرة واحدة ليلاً.

2- الجرعة اليومية:

وهي كمية الدواء الموصى بأخذها خلال يوم واحد، مثال: ان جرعة الأوتورفاستاتين هي 10 ملغ مرة واحدة يوميا لعلاج فرط الكوليستيرول.

3- الجرعة المجزأة اليومية:

تكون الكمية الكلية للدواء لليوم محددة مع التوصية بتناولها على عدة دفعات خلال اليوم، مثال: الجرعة اليومية للورازيبام لعلاج القلق 1-4 ملغ عدة دفعات في اليوم في حين أن الجرعة اليومية لمعالجة الأرق هي 1-2 ملغ قبل النوم .

4- الجرعة الأسبوعية:

تناول الدواء مرة في الأسبوع مثال: إن الجرعة الأسبوعية للميتوتركسات المستخدم لعلاج الصدف هي 25-10 ملغ فموياً مرة واحدة في الأسبوع.

5- الجرعة الكلية:

وهي بأن يعطى الدواء بشكل مستمر أو متقطع حتى الكمية الكلية العظمى، مثال: 2.5 ملغ من الأتینولول يمكن إعطائها وريدياً لعلاج اللانظمية لضربات القلب وذلك بسرعة 1 ملغ/دقيقة مكرر بفاصل 5 دقائق حتى مقدار 10 ملغ أتینولول كمقدار أعظمي.

في بعض الحالات يمكن للجرعات الدوائية أن تؤخذ بفواصل زمنية طويلة مثل بعض السيترونيديات التي تتناول بشكل أيام متناوبة.

الجرعة المؤثرة الدنيا (The minimum effective dose MED) هي أصغر كمية من العناصر الدوائية والقادرة على إثارة التفاعل الفارماكولوجي وبالتالي اعطاء استجابة أو تأثير علاجي.

الجرعة السمية الدنيا MT The minimum toxic dose هي أدنى مقدار من الدواء التي تحدث لدى حيوانات التجربة تأثير سام.

الجرعة الفعالة % 50 (ED50) Effective Dose في الدراسة السريرية هي الجرعة من الدواء التي ستؤدي لإعطاء التأثير المطلوب لنصف أو 50 % من الأشخاص المتطوعين.

الجرعة السامة % 50 (TD50) Toxic Dose في الدراسة السريرية هي الجرعة من الدواء التي ستحدث تأثيراً سميًا محدوداً لنصف أو 50 % من الأشخاص المتطوعين.

إن النسبة بين الجرعة السامة والجرعة الفعالة هي دليل علاجي نطلق عليه القرينة العلاجية Therapeutic Index- TI

$$\text{Therapeutic Index(TI)} = \text{TD50/ ED50}$$

كلما ازدادت هذه النسبة كلما كان الدواء أكثر مأمونية، أي ان هامش المأمونية يكون كبيراً. عندما يكون هذا الهامش منخفضاً تزداد خطورة زيادة الجرعات عن الحدود المسموح بها، وبالتالي لا بد من الحذر الشديد عند تناول هذه الأدوية.

إن مصطلح -عيار- يشير إلى تركيز المادة الدوائية الفعالة الموجودة في الجرعة.

الجرعة المميتة 50 %: هي الجرعة من الدواء التي تقتل 50 % من حيوانات التجربة.

الجرعة المميتة 100 %: عبارة عن الجرعة من الدواء التي تقتل كل الحيوانات.

العوامل المؤثرة على تحديد الجرعة الدوائية

الجرعة الدوائية هو أمر تتحكم به عدة عوامل أهمها: عمر المريض، وزنه، جنسه، حالته السريرية، تحمله للدواء، زمن إعطاء الدواء، طريقة إعطائه، ومشاركة هذا الدواء بالأدوية الأخرى ومجموعة أخرى من العوامل الفيزيولوجية والنفسية. فيما يلي عرضا لبعض هذه العوامل:

1- العمر

يؤخذ عمر المريض بعين الاعتبار غالباً عند تحديد الجرعة الدوائية وبخاصة لدى الصغار أو لدى الشيوخ. فالأطفال حديثو الولادة وبخاصة أولئك المولودين قبل الأوان يتصفون بالحساسية بشكل غير طبيعي بالنسبة لأدوية معينة بسبب حالة عدم اكتمال ونضج الوظائف الكبدية والكلى التي يتم عبرها تأثير الدواء وطرحه خارج الجسم، كما أن عجز الجسم عن التخلص من السمية وطرح الأدوية ينجم عنه تراكمها في الأنسجة الذي يكسبها الخواص السمية، كما أن المرضى الشيوخ (الكهول) قد يستجيبون بشكل غير طبيعي للكميات الاعتيادية من الدواء وذلك بسبب عدم تمكن الجسم من التخلص من الأدوية أو بسبب حالات سريرية مرافقة. كما أن هناك اختلاف في بنية الجسم وتفاعله مع الوسط الخارجي في الأطفال عنها في الشيوخ والكهول وبالتالي اختلاف في الوظائف العضوية مما يجعلنا نقول أن بعض الأدوية هي سامة للكهول لأن معظم الوظائف الفيزيولوجية، مثال سرعة الترشيح الكبدية ينقص في سن الثمانين إلى النصف مقارنة في سن العشرين، كذلك إنزيمات الكبد الميكروزومية. يتسبب الضعف في الوظيفة الكبدية والكلى عند المسنين في إبطاء معدل تصفية الدواء وزيادة احتمال تراكم الدواء وسميته.

2- وزن الجسم

إن الجرعات الاعتيادية من الأدوية تعتبر مناسبة عموماً للأشخاص الذين يبلغ وزنهم 70 كغ فالنسبة بين كمية الدواء المعطاة ووزن الجسم تؤثر على تركيز الدواء في موقع عمله لذا ينبغي تعديل الجرعة الدوائية للمرضى الذين تتجاوز أوزانهم الوزن القياسي أو تقل أوزانهم عنه. أما تحديد الجرعة الدوائية للأطفال على أساس وزن الجسم فإنه يعتبر صحيحاً أكثر من الاعتماد على العمر فقط.

3- مساحة سطح الجسم

هناك طرق أخرى مقترحة لتحديد الجرعة الدوائية إضافةً إلى الطرق التي تعتمد فقط على العمر أو الوزن. إحدى هذه الطرق تعتمد على أن هناك علاقة وثيقة بين عدد كبير من العمليات الفيزيولوجية وبين سطح الجسم.

4- الجنس

يعتقد أن النساء أكثر حساسية من الرجال لتأثيرات أدوية معينة وفي بعض الحالات يعتبر هذا الفرق كافياً لتخفيض الجرعة.

ينبغي اتباع الحذر أثناء الحمل في إعطاء الأدوية التي قد تؤثر على الرحم أو الجنين، وقد وجد أن بعض هذه الأدوية تنتقل بسهولة عبر الدورة الدموية من الأم إلى الجنين، حامله معها بعض العوامل مثل الكحول والمخدرات والباربيتوريات ومسكنات الألم المخدرة وغير المخدرة ومضادات تخثر الدم ومضاد الإلتان.... فتعرض الجنين للخطر أو تسبب موته أو تشوّهه، فالجنين أكثر حساسية لتأثيرات بعض الأدوية من أمه.

5- الحالة المرضية

قد تتغير تأثيرات أدوية معينة تبعاً للحالة السريرية للمريض وينبغي أن يؤخذ ذلك بعين الاعتبار عند وصف الأدوية وتتضمن النشرات الدوائية تحت عنوان تحذيرات، الاحتياطات التي ينبغي على الطبيب مراعاتها عند استخدام دواء معين، فكلما احتياط أقل تقييداً من كلمة تحذير ويقصد به إعلام الطبيب عن بعض المشاكل المحتملة والمراقبة لاستخدام الدواء وتنبيهه لإتخاذ الإحتياطات اللازمة. فمثلاً يترافق استخدام المضادات الحيوية كالتتراسيكلين احتمال نمو بعض العضويات كالفطور، فإذا حدث مثل هذا التداخل فقد يرغب الطبيب في وصف دواء مغاير.

ويحظر استخدام الأدوية ذات الإحتمالات الخطرة إلا في الحالة التي تكون فيها الفائدة المرتقبة للمريض أكبر من الضرر المحتمل وعدم توفر دواء آخر مناسب وذو سمية أقل.

إن اصطلاح مضادات الإستطباب يستخدم في النشرات الدوائية للدلالة على الحالات التي يمنع فيها استخدام الدواء منعاً باتاً بوجود حالات موضحة تحت هذا العنوان. وينبغي أن يكون الطبيب والصيدلي على علم بها لحماية المريض من أي ضرر. وبشكل عام يمنع الإستطباب بأي دواء بالنسبة لمريض لديه حساسية تجاه

عامل دوائي معين. وبشكل أخص فإنه يوجد بالنسبة لكثير من الأدوية مضادات استقلاب خاصة بها أو بزمرتها الفارماكولوجية العامة. فمثلاً وبما أنه قد ثبتت زيادة خطورة الإصابة بالخثرات الدموية أثناء استخدام موانع الحمل الهرمونية، فإن استخدام هذه الأدوية لدى أشخاص لهم سوابق تخثرية أو اضطرابات وعائية يعتبر خطراً ولا يوصى به.

6- التحمل

إن كلمة التحمل تعني القدرة على تحمل تأثير الدواء وبخاصة في حالة استمرار استعماله، وهذا يتعلق بكل دواء بمفرده أو بمركباته الكيميائية. ويعني تأثير التحمل الدوائي أنه ينبغي زيادة الجرعة الدوائية للحفاظ على الإستجابة العلاجية المطلوبة. يحدث التحمل عند استعمال أدوية مثل مضادات الهيستامين ومسكنات الألم المخدرة والباربيتوريات.

بعد تطور التحمل لدواء معين يمكن استعادة الحساسية الطبيعية فقط بالتوقف عن تناول الدواء لمدة من الزمن. وبالنسبة لمعظم الأدوية يمكن الإقلال من تطور التحمل بإعطاء علاج وفق الجرعة الفعالة الدنيا وبتفادي إعطاء الدواء لمدة طويلة.

7- المرافقة الدوائية

قد يتغير تأثير الدواء في حال إعطائه مع دواء آخر قبله أو بالوقت ذاته، وهذا ما يدعى بالتداخلات الدوائية الناجمة عن التفاعل الكيماوي أو الفيزيائي بين الأدوية أو المنافسة الدوائية في أطوار الإمتصاص أو التوزيع أو الإستقلاب أو الإطراح.

إن تأثيرات التفاعل بين الأدوية قد تكون مرغوبة ومفيدة للمريض في بعض الأحيان وقد تكون مضرّة في أحيان أخرى. كمثال على التفاعل المفيد هناك أدوية مثل البروبنيسيد والبنيسيلين إذا أخذت في وقت واحد فإن البروبنيسيد يسبب ارتفاع مستوى البنيسيلين في المصل وبالتالي يسمح بتخفيض الجرعة الإجمالية اللازمة من البنيسيلين وكذلك تخفيض تردد إعطائها وهذا من شأنه أن يقلل مقدار المادة الفعالة المعطاة.

أما مثال التفاعل الضار بين الأدوية فهو التفاعل بين الشوارد المعدنية والنتراسيكلين، فمادة النتراسيكلين تستطيع الإتحد بالشوارد التالية: الكالسيوم، المغنيزيوم، الألمنيوم والحديد في الطريق الهضمي لتشكيل معقدات لا تمتص بسهولة، فكثير من مضادات الحموضة غنية بهذه الشوارد لذا ينبغي تجنبها أثناء العلاج بالنتراسيكلين، فإذا كانت حالة المريض تستدعي استعمال مضادات الحموضة مترافقة مع النتراسيكلين فينبغي

إعطائها بالتناوب وفق جدول زمني دقيق لتفادي وجودها بوقت واحد أثناء الفترة المتاحة لامتناس التتراسيكلين.

8- زمن إعطاء الدواء

إن زمن تناول الدواء يؤثر أحياناً على الجرعة وهذا صحيح بشكل خاص بالنسبة للأدوية التي تؤخذ عن طريق الفم. بالنسبة للوجبات، فالامتصاص يكون أسرع إذا كانت المعدة والأجزاء العليا من الأمعاء خالية من الطعام، كما أن كمية من الدواء قد تكون فعالة عندما تؤخذ قبل الوجبة على حين لا تكون فعالة إذا أعطيت أثناء الوجبات أو بعد الطعام بقليل، ومن ناحية أخرى فالمريض يتحمل الأدوية المخرشة بشكل أفضل إذا كان الطعام موجوداً في المعدة ليخفف من تركيز الدواء.

والجدول الزمني المناسب للجرعات الدوائية مثلاً: 4 مرات يومياً أو كل 8 ساعات هو عامل خاص بالمرض وبمستوى الدواء المطلوب في الجسم والطبيعة الفيزيوكيميائية للدواء نفسه ودرجة ونسبة امتصاصه ومعدل توزيعه واستقلابه وطرحه خارج الجسم.

9- طريق إعطاء الدواء

إن الجرعة الموصوفة من الدواء قد تختلف استناداً إلى شكل الجرعة وطريق وإدخالها وهذا عائد للنسب المختلفة للامتصاص الناجمة عن اختلاف طرق إدخال الأدوية فالمعطاء وريدياً تدخل للدم مباشرةً وهكذا تكون كامل الكمية المعطاة موجودة في الدم وعلى عكس ذلك فالأدوية المعطاة عن طريق الفم نادراً ما تمتص بالكامل وذلك بسبب العوائق الفيزيوكيميائية والحيوية المختلفة بما في ذلك التفاعلات مع المحتويات المعدية والمعوية. وهكذا تكون الجرعة الدوائية المحقونة واللازمة أقل من الجرعة عن طريق الفم للحصول على نفس المستوى الدوائي في الدم أو على التأثيرات السريرية ذاتها. وهذا لا يعني أن الامتناس الملائم لا يتم من المواقع المختلفة الأخرى في الجسم فالحقيقة أن امتصاصاً ممتازاً لبعض الأدوية يمكن أن يحصل عن طريق الشرج أو الطريق الهضمي وطريق تحت اللسان ومن مواقع أخرى.

وينبغي دراسة كل دواء بمفرده لتحديد أفضل طريق لإدخاله وعندئذٍ تحدد أشكال الجرعات الملائمة لحمل الكمية اللازمة من الدواء لتحقيق المتطلبات السريرية المطلوبة. إن أشكال الجرعات المحضرة تجارياً تحتوي على كميات ثابتة من الأدوية مصممة لتحقيق المتطلبات الاعتيادية للمرضى، فأشكال الجرعات السائلة مثل الحقن والشرابات هي مرنة بحيث تسمح بتعديل الجرعة بسهولة وذلك بتعديل حجم المنتج، وبعض

المضغوطات تكون محززة (يوجد عليها ثلم يسهل كسرهما) للسماح بكسرها وذلك لتسهيل إعطاء الوحدات العلاجية الجزئية في حين أن بعض أشكال المستحضرات كالمحافظ والمضغوطات غير المحززة لا تسمح بتجزئة الجرعة. ولذلك ولتأمين المزيد من المرونة في انتقاء واستعمال جرعات الأشكال الدوائية المحضرة تجارياً، تعتمد شركات الأدوية لتحضير تراكيز مختلفة من الأدوية.

حساب كمية الدواء اللازمة لأجل وصفة

الأشكال الصيدلانية الصلبة

يتم تصنيع المضغوطات والمحافظ وفق عيارات ثابتة، قد يكون في بعض الأحيان عيار واحد متوفر في حين يتم تصنيع عيارات أخرى مختلفة في حالات أخرى.

يفضل عادةً أن يحدد الطبيب عدد المحافظ أو المضغوطات الواجب تناولها من قبل المريض، ولكن في كثير من الأحيان لا يتم هذا الأمر حيث يحدد الطبيب الجرعة وعدد مرات تكرار تناولها ومدة العلاج، وفي هذه الحالات يتوجب على الصيدلاني حساب عدد المضغوطات أو المحافظ الفردية الواجب صرفها.

حساب جرعة البالغ

1- حساب الجرعة على أساس وزن المريض:

إن الجرعة المذكورة فيما سبق تتعلق بالأدوية التي تملك هامشاً علاجياً عريضاً حيث إن الضبط الدقيق للجرعة لا يكون ضروري ولكن عندما يكون الهامش العلاجي ضيقاً يصبح من الضروري جداً أن يتم حساب الجرعة بشكل خاص بكل مريض ويتم حساب الجرعة في هذه الحالة بحسب وزن المريض أو مساحته السطحية. فعندما يوصف الدواء بشكل جرعة خاصة لكل واحد كيلوغرام فإن الكمية الواجب تناولها تحسب بمضاعفة الوزن بالكيلوغرام بالجرعة لكل واحد كيلوغرام.

2- حساب الجرعة على أساس المساحة السطحية BSA

هي طريقة أدق لحساب الجرعة وتستخدم عندما تكون الدقة العالية مطلوبة لتحديد الجرعة وهذا يكون ضرورياً عندما هناك مجال ضيق جداً لتركيز البلازما بين التأثير العلاجي الفعال والسمية الحادة مثل حالة الأدوية السرطانية.

إن المساحة السطحية المتوسطة لبالغ يزن 70 كلغ هي حوالي 1.8 متر مربع ويمكن حساب المساحة السطحية من وزن الجسم والارتفاع باستخدام المعادلة التالية:

$$BSA \text{ m}^2 = \sqrt{\frac{\text{height (cm)} \times \text{weight (kg)}}{3,600}}$$

حيث يعبر عن الوزن بالكلغ والارتفاع بالسنتيمتر.

حساب جرعة الاطفال

يحتاج الأطفال عادة إلى جرعات تختلف عن تلك المعطاة للبالغين وهذا يعود إلى أسباب عدة مثل اختلاف قابلية الأطفال على امتصاص وتوزيع واستقلاب وطرح الأدوية مقارنة بالبالغين، ومن المعلوم أن هذه الأمور تتغير مع تطور نمو الطفل لذلك فإن جرعة الدواء الواجب إعطاؤها لطفل يجب تحديدها بحسب دراسات سريرية معمقة وعادة هذه الدراسات غير ممكنة لذلك يتم اللجوء إلى طرق أخرى وذلك بتقدير جرعة الطفل اعتمادا على جرعة البالغين باستخدام العمر والوزن والمساحة السطحية للجسم.

يمكن تصنيف الأطفال بحسب أعمارهم وفق ما يلي:

- حتى عمر الشهر: حديث الولادة .
- من عمر شهر الى سنتين: رضيع.
- من 2 حتى 12 سنوات: طفل.
- طفل أكبر من 12 سنة: يسمى مراهق ويعامل معاملة البالغ.

❖ يمكن حساب جرعات الرضع الأصغر من سنة وفقاً لقاعدة فريد: (أطفال الرضع أقل من سنة فقط).

$$\text{جرعة الرضيع} = \text{العمر (بالأشهر)} \times \text{جرعة البالغ} / 150$$

❖ يمكن حساب جرعة الطفل وفقاً لـ:

1- قاعدة يونغ: اعتماداً على العمر (بالسنة) باستخدام العلاقة التالية :

$$\text{جرعة الطفل} = \text{العمر (سنوات)} \times \text{جرعة البالغ} / \text{العمر} + 12$$

2- قاعدة كلارك: اعتماداً على الوزن (كغ) باستخدام العلاقة التالية :

$$\text{جرعة الطفل} = \text{الوزن (كغ)} \times \text{جرعة البالغ} / 75$$

3- مساحة الجسم: يتم حساب جرعة الطفل أيضاً اعتماداً مساحة سطح الجسم على وفق القانون التالي:

$$\text{جرعة الطفل} = \text{المساحة السطحية للطفل (م}^2\text{)} \times \text{جرعة البالغ} / 1.73$$

4- النسبة المئوية: تمكن من حساب جرعة الأطفال اعتماداً على العمر على أساس نسبة مئوية من جرعة البالغ. هذه الطريقة غير دقيقة ويجب استخدامها فقط عندما تكون القرينة العلاجية مرتفعة، ويوضح الجدول التالي نسبة جرعة الطفل اعتماداً على جرعة البالغين وذلك لأعمار مختلفة.

نسب الجرعات للأطفال اعتماداً على جرعة البالغين

النسبة من جرعة البالغ %	العمر
12.5	حديث الولادة
14.5	شهر
18	3 أشهر
22	6 أشهر
25	سنة
33	3 سنوات
40	5 سنوات
50	7 سنوات
75	12 سنة

إعادة حل الأشكال الصيدلانية الجافة للاستخدام الفموي والحقني

تكون بعض الادوية غير ثابتة كيميائياً بشكل محلول مائي لذلك يتم تقديمها بشكل مساحيق جافة يعاد حلها أو تعليقها فقط قبل الاستعمال. معظم هذه الأدوية هي عبارة عن مضادات حيوية وأيضاً العديد من الأدوية الكيميائية المستخدمة لعلاج السرطان. يقدم المضاد الحيوي المعد للإعطاء عن طريق الفم بشكل مسحوق جاف ضمن زجاجات حاوية على فراغ كافي لإضافة الماء.

بشكل عام الشكل الصيدلاني الجاف صلاحيته عامين أما بعد الحل فصلاحيته فقط بين 10-14 يوم.

يجب الانتباه إلى انه في حالة إضافة كمية أكبر من الماء فهذا سيخفض التركيز النهائي للجرعة والمواد الحافظة.

انتهت المحاضرة

السواغات الصيدلانية (1)

مقدمة:

عند تحضير شكل صيدلاني ما فإن ما نحتاجه من مواد مساعدة للوصول بالشكل الصيدلاني إلى المواصفات الفنية والتكنولوجية والدستورية المطلوبة، يسمى بالسواغات وهي تختلف من شكل صيدلاني لآخر، ولكن هناك قواعد عامة دستورية يجب أن تتوفر في كل نوع من تلك الأنواع.

إن نجاح الشكل الصيدلاني يرتبط ارتباطاً وثيقاً بالسواغات المضافة، ويوجد عدد كبير جداً من المواد التي تقوم بنفس الدور (مألثة، رابطة، مزلفة الخ..). وبالتالي يجب علينا دراسة تلك المواد دراسة عميقة من حيث الخواص ومواضع تطبيق ونسب الاستخدام الخ.. وذلك من أجل اختيار السواغات الصحيحة.

الشروط العامة للسواغات:

- 1- عدم السمية.
- 2- عدم التنافر مع مكونات الشكل الصيدلاني.
- 3- عدم التأثير الفيزيولوجي (الخمول الدوائي).
- 4- ألا تسرع في تحرب المواد الدوائية الفعالة (وضع سواغ ماص للرطوبة مع مادة فعالة حساسة لها).
- 5- أن يكون السواغ مناسباً اقتصادياً.

أ- أهم السواغات المستعملة في تحضير الأشكال الصيدلانية السائلة

نذكر فيما يلي أهم السواغات المستعملة في تحضير الأشكال الصيدلانية السائلة (المحاليل والشرابات والمعلقات والمستحلبات).

1- المذيب أو المحل Solvent

- يستخدم لإذابة المواد الدوائية الفعالة، قد يكون مائياً أو لا مائياً، مثل: الماء والكحول إيزوبروبانول- زيت الذرة – زيت الزيتون – بروبيلين غليكول- بولي إيثيلين غليكول.

- عند اختيار المذيب يجب أن يكون مناسباً لاندلال المواد الدوائية الفعالة ومناسبا لطريقة استعمال الشكل الصيدلاني السائل، فلا يجوز استعمال الميتانول داخلا مثلاً.
- يجدر الإشارة إلى أن الأعمال الصيدلانية التي تتطلب مذيبات تضم عملية الحل والاستخلاص، سنتكلم عن عمليات الحل بشكل موسع.

عملية الحل: هي مزج مواد صلبة مع سائلة أو سائلة مع سائلة أو غازية مع سائلة وتوزيعها توزيعاً متجانساً.

الاندلال: هو أمر نسبي فمثلاً نقول بأن مادة ما تنحل بالماء أكثر من مادة أخرى. اختلاف اندلالية المواد بعضها عن بعض يعني نها مختلفة في درجة الاندلال.

درجة الاندلال: تعرف دساتير الأدوية درجة الاندلال بعدد أقسام المذيب المقدره بالميليلتر (حجماً) القادرة على حل قسم واحد من المادة المعتبرة مقدره بالغرام (وزناً) في الدرجة 20

وإذا لم تعطينا دساتير الأدوية درجة اندلال مادة ما فيمكننا إتباع الجدول التالي لتقييم وتحديد درجة اندلالها:

تصنيف درجات الاندلال المواد في المحلات

أقل من 1 قسم	Very Soluble	سريع الاندلال
من 1 - 10 قسم	Freely Soluble	منحل تلقائياً
من 10 - 30 قسم	Soluble	منحل
من 30 - 100 قسم	Sparingly Soluble	قليل الاندلال
من 100 - 1000 قسم	Slightly Soluble	منحل بصعوبة
من 1000 - 10000 قسم	Very slightly Soluble	صعب الاندلال جداً
أكثر من 10000 قسم	Practically insoluble	غير منحل

قد تختلف درجة اندلال المادة إذا تغير المذيب مثلاً كلور الصوديوم ينحل 35.9 غ منه في 100 مل ماء مقطر بينما ينحل من نفس المادة 12.3 غ في 100 مل غليسيرين.

العوامل التي تؤثر في درجة الاندلال:

إن درجة اندلال المادة في سائل ما تتعلق بعوامل عديدة حيث تزيد أو تنقص من درجة اندلالها وبالتالي إما أن تنحل هذه المادة بسبب هذه العوامل أو لا تنحل أو تترسب بعد الحل. وهذا يرجع إلى حسن اختيار المادة مع

المذيب أو تطبيق عوامل فيزيائية أو كيميائية (إضافة مواد مساعدة على الحل) تساعد على زيادة درجة الانحلال وأهم هذه العوامل:

1- التركيب الكيميائي: تشابه المواد المنحلة مع المحل تساعد على زيادة درجة الانحلال (الشبيه يحل أشباهه) فالسكروز ينحل في الماء لأنه يحوي في صيغته الكيميائية جذور هيدروكسيلية وهو نفس طبيعة الماء، والكبريت ينحل في كبريت الفحم. ولكن هذه القاعدة ليست عامة على جميع المواد، لأن طبيعة المادة الكيميائية والتأثير المتبادل بين المواد المنحلة والمذيبات تلعب دوراً في زيادة أو نقصان درجة الانحلال. فالمادة تحوي في جزيئاتها على شحنات قد تؤثر على كسر روابطها عند حلها في الماء، فيحصل تشتت أو استقطاب متبادل بين جزيئات المادة وجزيئات المحل أو تكون عديمة الاستقطاب.

2- تأثير الحموضة: إن أكثر المواد الدوائية تكون بشكل أسس أو حموض ضعيفة وبالتالي درجة انحلالها تزداد أو تنقص حسب درجة حموضة المذيب فالقلويدات (أسس ضعيفة) تكون منحلة في الوسط الحمضي بينما لا تنحل في الوسط القلوي.

3- تأثير درجة الحرارة: إن ازدياد درجة الحرارة يؤدي غالباً إلى زيادة درجة الانحلال وهناك مواد لا تتأثر درجة انحلاليتها أو يمكن أن تنقص، فكلور الصوديوم مثلاً لا تتغير درجة انحلاله في الماء بتغير درجة الحرارة، أما كبريتات الصوديوم المائية تزداد درجة انحلالها إلى درجة معينة من الحرارة ثم تنقص درجة انحلالها بعد ارتفاع درجة الحرارة ويمكن تفسير ذلك بأن هناك مواد ماصة للحرارة أثناء الذوبان تزداد درجة انحلالها مع ارتفاع درجة حرارتها، ومواد ناشرة للحرارة تنقص درجة انحلالها مع ازدياد درجة الحرارة.

4- تأثير المذيبات المشتركة: تدل التجارب العلمية أن كثيراً من المواد تزداد درجة انحلالها عند إضافة مذيب مشترك فالمادة القليلة الانحلال في الماء يمكن أن تنحل إذا أضفنا كحولاً إليها.

5- تشكيل معقدات: حسب ماسبق إن إضافة مذيب آخر يزيد من درجة انحلال المواد. يمكن أن تطبق نفس الطريقة بإضافة مواد مساعدة أو مشاركة لتساعد المادة المراد حلها على زيادة درجة انحلالها. كالبيود مثلاً صعب الانحلال في الماء وبإضافة يود البوتاسيوم ينحل في الماء ويتشكل معقد.

العوامل التي تؤثر في سرعة الانحلال:

إن سرعة انحلال المادة هي السرعة التي تتحول فيها أثناء إضافتها للمذيب بحيث تتوزع المادة توزيعاً متجانساً في المذيب. وأهم العوامل التي تؤثر في سرعة الانحلال هي:

- 1- أبعاد المادة: أي سعة سطح التماس فكلما ازداد سطح التماس بين المادة والمذيب كلما كانت سرعة انحلالها أكبر.
- 2- اللزوجة: كلما كانت اللزوجة كبيرة كلما نقصت سرعة الانحلال والعكس صحيح.
- 3- درجة الحرارة: كلما زادت درجة الحرارة نقصت اللزوجة وزادت القدرة الحركية لجزيئات المادة في المذيب.
- 4- التحريك.

أنواع المحلات في الصناعة الدوائية:

- 1- المحلات التي تستعمل بشكل عام: الكحول الايتيلي- الكحول الميتيلي- الكحول الايزوبريلي- الاستون- البنزن- ايتز البنزن- حمض الخل- الكلوروفورم- الغليكولات بأنواعها.
- 2- المحلات التي تستعمل في المحضرات الصيدلانية للاستعمال الداخلي: الماء- الكحول الايتيلي- الغليسرين- زيت الزيتون- زيت البارافين- بوبين غليكول- أوليات الايتيل- زيت الفول السوداني.
- 3- المحلات التي تستعمل في المحضرات الصيدلانية للاستعمال الخارجي: الكحول الايزوبريلي- الكحول البنزيلي- بولي ايتيلين غليكول- هكسلين غليكول.
- 4- المحلات التي تستعمل في المحاليل الحقنية: الماء المعقم- زيت الفول السوداني المعقم- زيت الزيتون المعقم- الكحول البنزيلي- بروبيلين غليكول- أوليات الايتيل.

أنواع الماء المستعمل في الصيدلة :

- 1- الماء العادي: ماء الشرب يحوي شوارد معدنية منحلّة وغير منحلّة وأملاح مختلفة ويستعمل لأغراض الغسيل والتنظيف.
- 2- الماء المقطر: وهو ماء نقي خالي من الرواسب والشوائب المنحلّة وغير المنحلّة يستعمل في الصيدلة لحل المواد الدوائية (لأغراض التحليل) وفي تحضير المحاليل والشرابات وغيرها من الأشكال الصيدلانية السائلة

التي تؤخذ عن طريق الفم (مستحلبات، معلقات، محاليل، شرابات). يحضر بجهاز التقطير الذي يعتمد على غلي الماء وتحويله إلى بخار ثم تكثيف البخار الناتج.

3- الماء مضاعف التقطير: ويستحصل عليه بإجراء عملية تقطير مضاعفة ودرجة نقاوة أعلى من نقاوة الماء المقطر ويستعمل لأغراض التحليل وكمحل للمواد الدوائية في تحضير الشرابات والقطورات العينية والمحاليل العقيمة.

4- الماء المعقم: وهو ماء ثنائي التقطير وعقيم وخالي من الشوائب والأملاح المنحلة، خالي من الجراثيم ومن مولدات الحرارة ولا يجوز حفظه لأكثر من 24 ساعة بعد التحضير لدى استعماله لأغراض تحضير محاليل الحقن والمصول.

5- الماء المنزوع الشوارد: وهو شبيه بالماء المقطر ولكنه خال من كافة الشوارد والأملاح المعدنية والعضوية وقد يحوي على جراثيم ومولدات حرارة ويستعمل عادةً لأغراض التحليل ولتحضير المحاليل الخارجية. يحضر بجهاز نازع للشوارد (مبادل للشوارد) في الدرجة العادية من الحرارة.

6- الماء العطري: وهو ماء مقطر ومعطر بعطر معين مثل: ماء الورد، ماء النعناع، ماء الكافور (مطهر)، الماء الفيولي (مطهر) يستعمل هذا الماء لتعطير الشرابات والأشكال الخارجية ومعاجين الأسنان.

7- الماء المعدني: عبارة عن ماء عادي للشرب يحوي كمية محددة من أملاح الكالسيوم، الصوديوم، المغنزيوم، الكلور، الفوسفور، البوتاسيوم، مثل ماء الدريكيش، ماء بقين.

8- الماء المرشح: هو عبارة عن ماء خالي من الرواسب غير المنحلة وخالي من الجراثيم والفطور وذلك باستعمال مرشح ذات مسام معينة.

9- الماء العسر (القاسي): ماء عادي يحتوي على تراكيز تزيد عن 180 mg/L من كربونات الكالسيوم المنحلة في الماء ويجب عدم استعماله في الصناعة الصيدلانية والغسيل بالغسالات الأوتوماتيكية.

10- الماء غير العسر (اللين): ماء شرب عادي يحتوي على تراكيز لا تزيد عن 60 مغ/ليتر من $CaCO_3$ المنحلة في الماء. تحضيره يتم بغلي الماء العسر أو بإمراره على مبادل الشوارد.

11- الماء المعد للحقن الموقف لنمو الجراثيم: وهو أحد أنواع الماء المعد للحقن الحاوي على واحد أو أكثر من العوامل الحافظة الموقفة لنمو الجراثيم في الماء.

2- مواد محمضة Acidifiers materials

مجموعة من المواد تضاف إلى الصيغة لجعل الوسط حامضياً أو لتعديل قلوية الوسط مثل: حمض الليمون، حمض الخل و حمض كلور الماء.

3- مواد مقلونة Alkalisng materials

مجموعة من المواد تضاف إلى الصيغة لجعل الوسط قلوياً أو لتعديل حموضة الوسط مثل: هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الصوديوم.

4- مواد حافظة Preservatives

ودورها يكمن في منع تلوث المستحضر الدوائي بالعضويات الدقيقة، ومصادر هذا التلوث هي: المواد الأولية- الأشخاص- المعدات والآلات يمكن تقسيم هذه السواغات في عدة زمر هي:

- الفنولات: كريسول- كلوركريزول.
- الأغوال، الحموض والاسترات: الكحول- حمض البنزويك واستراته مثل: ميتيل بارابين وبروبيل بارابين
- مركبات الأمونيوم الرباعية: السيتريميد.

شروط المواد الحافظة: يجب أن تبدي الخواص التالية:

- 1- طيف واسع مضاد للميكروبات.
- 2- تملك تأثيراً على جراثيم سلبية وإيجابية الغرام والفتور.
- 3- تبقى ثابتة طيلة فترة حفظ الدواء على الرف.

5- مضادات الأكسدة Antioxidants

مجموعة من المواد تضاف إلى الصيغة لضمان ثباتية المواد الدوائية الفعالة أثناء التخزين ومنع تخرّبها مثل:

Sodium Metabisulfite -Sodium Bisulfite -Sodium Ascorbate -Ascorbic Acid

6- مواد (مخلّبة) Chelating Agents :

تعمل على حجب أيونات الكالسيوم والمغنيزيوم والمنشطة لأكسدة بعض المواد الفعالة، فإضافتها للمستحضرات الصيدلانية تزيد من حماية المواد الفعالة تجاه الأكسدة، من أمثلتها:

Edetic Acid EDTA, Sodium Edetates, Citric Acid

7- الملونات Coloring Agents

مجموعة من المواد تضاف إلى الصيغة لإعطاء لون مناسب للشكل الصيدلاني ولجعله أكثر قبولاً لدى المرضى مثل:

ملونات غير ذوابة بالماء:

Iron Oxides CI 77491 (Red, Brown)- Caramel E 150- Titanium Dioxide (White)

ملونات ذوابة بالماء:

Erythrosine (Red No. 3)- Tartrazine (Yellow No. 5)

8- المحليات Sweeting Agents

مجموعة من المواد تضاف إلى الصيغة للتغطية وإخفاء الطعم المر لبعض المواد الدوائية الفعالة مثل: الغلوكوز والسكروز والعسل. وهناك أنواع أخرى من السكاكر لا تستقلب في الجسم إلى غلوكوز مثل السوربيتول والمانيتول وتستخدم أيضاً بعض المحليات الصناعية مثل السكرين وهو أكثر حلاوة من السكر العادي بـ 300 مرة ويعقب حلاوته طعم مر.

9- المواد الرافعة للزوجـة High viscosity materials

مجموعة من المواد تضاف إلى الصيغة لرفع لزوجة المستحضر وجعله أكثر مقاومة للانسياب وتستخدم في المعلقات لمنع الترسيب الفوري بعد الرج وفي المحاليل العينية لزيادة زمن التلامس وفي الكريمات لرفع قوامها مثل: ميثيل سيللوز- كربوكسي ميثيل سيللوز السودي- ألجينات الصوديوم - حمض الألجيني.

10- المحاليل الموقية Buffer

تستعمل لمقاومة التغير في درجة الحموضة عند التمديد أو تغير شروط الحفظ مما قد يؤدي لتخرب المواد الدوائية الفعالة أو ترسيبها. تستعمل لضبط درجة الحموضة و هي ضرورية من أجل: الانحلالية- الثباتية- الفعالية- التحمل، حيث يستعمل مزيج من حمض ضعيف وملحه بنسب مختلفة لتحضير محاليل دائمة. مثل: حمض الخل و خلات الصوديوم، ، فوسفات البوتاسيوم الأحادية والثنائية، وحمض البور و بورات الصوديوم.

11- المنكهات Flavoring Agents :

مجموعة من المواد تضاف إلى الصيغة لإعطاء نكهة ورائحة للمستحضر لجعله أكثر قابلاً لدى المرضى وخصوصاً الأطفال. مثال على المنكهات: الفانيليا وزيت البرتقال من الزيوت الطيارة التي يستخدم الغول لإذابتها وكذلك زيت النعنع.

ونلاحظ أن الملون مرتبط بالمنكه. مثال: اللون الأخضر + طعم النعنع، اللون البني + طعم الشوكولا.

- إن استخدام المنكهات أمر سهل إذا كان طعم المادة الفعالة غير واضح أو قليل المرارة. لكنه يصبح صعباً في حالة المواد الفعالة سيئة الطعم وشديدة المرارة، و عندها يصبح تقنيع الطعم السيء صعباً لأننا مهما أضفنا مواد منكهة يبقى طعم المواد غير مستساغ. وهذه تعد مشكلة في صناعة الشرابات وخصوصاً الموجهة للأطفال، علماً أن الشرابات ذات الطعم السيء لا تسوق بشكل جيد وبالتالي ستخسر الشركة المصنعة لها. لذلك تقوم بعض الشركات المصنعة للمواد الفعالة بإجراء عملية تلبيس للمادة الفعالة وهي بشكل مسحوق بحيث تحيط بجسيماتها طبقة عازلة تخفف قدر الإمكان من طعمها غير المستساغ.

❖ سواغات المحاليل العقيمة (حقيقية- عينية):

هي نفس السواغات السابقة لكن لا حاجة هنا للمعطرات والمحليات والمنكهات والملونات... يوجد سواغ ضروري لمعادلة الضغط الحلولي للدم أو للسائل الدمعي ويطلق عليه:

معدلات الضغط الحلولي (التوتر) Isotonic Modifiers ومثاله: كلور الصوديوم- الدكستروز

❖ سواغات المحاليل الجلدية:

هي نفس السواغات السابقة ولا حاجة هنا للمعطرات والمحليات والمنكهات ولكن يمكن إضافة المعطرات والملونات لتحسين مظهر المستحضر.

❖ سواغات المعلّقات:

هي نفسها الواردة سابقا في المحاليل، يضاف إليها:

الكهارل Electrolytes : وتستخدم لمنع تكثف الجسيمات الصلبة مع بعضها بفعل الكهرباء الساكنة، مثالها:
كلور الصوديوم- كلور البوتاسيوم

❖ سواغات المستحلبات:

هي نفسها الواردة سابقا في المحاليل، وهنا يضاف إليها:

العامل الاستحلابي Emulsifiers : وهو نوعان إما ماء في زيت أو زيت في ماء.

انتهت المحاضرة

السواغات الصيدلانية (2)

السواغات المستعملة في تحضير الأشكال الصيدلانية الصلبة

هي السواغات المستخدمة لتحضير الأشكال الصيدلانية الجافة (الأقراص، والحبيبات، المحافظ والمضغوطات)

1- المواد المألثة "الممددة" (Diluents or Fillers)

تستخدم هذه المواد من أجل زيادة الحجم وخصوصاً عندما تكون المادة الفعالة مستخدمة بتركيز ضئيلة (كمية زهيدة)، مما يجعل عملية التصنيع موثوقة وقابلة للتكرار (أي تكون جميع الطبقات بنفس المواصفات الناجحة).

تفيد هذه المواد في إتمام الحجم الإجمالي للشكل الصيدلاني، مما يمكن من الحصول على منتجات أكثر ملائمة للاستخدام من قبل المريض. وتمتاز المادة المألثة الجيدة بأنها غير فعالة وليس لها أية تداخلات غير مرغوبة مع المكونات الأخرى للشكل الصيدلاني، كما يجب أن تكون غير مسترطبة وقابلة للانحلال ورخيصة نسبياً، كما يفضل أن تكون عديمة الطعم أو ذات طعم مقبول نسبياً.

يعد السيللوز من أكثر المواد المألثة شيوعاً في المضغوطات وفي كبسولات الجيلاتين القاسي، وأيضاً فوسفات الكالسيوم هي مثال آخر عن مادة مألثة للمضغوطات واسعة الانتشار، كما يمكن استخدام مجموعة واسعة من الزيوت والشحوم النباتية كمادة مألثة في كبسولات الجيلاتين اللين.

ومن الأمثلة الأخرى على الممددات والمواد

المألثة: اللاكتوز والسكروز والغلوكوز والمانيتول والسوربيتول وكربونات الكالسيوم وسترات المغنسيوم. ملاحظة: يجب ألا تكون الممددات غالية الثمن، كما يجب أن تمتلك خواص انضغاطية جيدة (أي يمكن أن تتشكل قوى ربط بين الجزيئات تساعد على تحويل الحثيرات (مثلاً) إلى كتلة متماسكة عند تطبيق قوى ضغط عليها) وإلا فإنها قد تسبب مشاكل تصنيعية إذا كنا سنحضر أقراص.

2- المواد الرابطة Binders:

هي عبارة عن سواغات تجمع مكونات المضغوطات مع بعضها البعض. تقسم السواغات الرابطة الأكثر شيوعاً إلى:

- 1- المواد الرابطة السائلة: وهي عبارة عن محاليل للمواد رابطة تحل في مُجِلٍ خاص مثل الماء أو الكحول ومن ثم تضاف الى مزيج المساحيق. ومن الأمثلة على هذا النوع من المواد الرابطة لدينا الجيلاتين، هلامة النشا ومشتقات السيللوز والبولي فينيل بيرليدون أو ما يعرف بال-PVP والسوربيتول، يمكن استخدام الصمغ العربي لكنه يعطي مضغوطات شديدة القساوة.
- 2- المواد الرابطة الجافة: هي عبارة عن مواد رابطة جافة تضاف مباشرة إلى مزيج المساحيق وذلك إما بعد خطوة الترتيب في عملية التحثير، أو كجزء من المسحوق المعد للضغط مباشرة، ومن الأمثلة على هذا النوع من السواغات لدينا النشا، السيللوز دقيق التبلور، Ludipress وهو عامل رابط جاف، يتكون من 93% لاكتوز و7% بولي فينيل بيروليدون.

3- المواد المفتتة Disintegrates:

عندما تدخل المضغوظة أو القرص إلى داخل الجسم فإنها ستواجه أوساطاً حيوية سائلة، فتفتتت، ثم تنحل في هذه الأوساط. فالمواد المفتتة تعمل على تفنيت المضغوظات داخل الأوساط السائلة.

- إن تفتت المضغوظات خطوة مهمة جداً لأنها تؤثر على تحرر المادة الدوائية الفعالة. لذلك يعد فحص التفتت من الفحوص الدستورية الهامة التي تطبق على المضغوظات قبل تسويقها، إذ يوضع القرص أو الكبسولة ضمن جهاز لقياس التفتت، يقوم بقياس الزمن الذي تستغرقه هذه الكبسولة أو القرص حتى تفتتت إلى أجزاء صغيرة. فمثلاً إذا تجاوز زمن التفتت 30 دقيقة، يكون القرص أو الكبسولة غير قابل لتحرير المادة الفعالة بالوقت اللازم، وبالتالي فهو مرفوض.

- تعمل المواد المفتتة باليتين: Wicking و Swelling:

✓ Wicking: فتح مسام في القرص أو الحثيرات وجعل الماء يدخل إليها. مثل: النشاء Starch، MCC، غليكولات النشاء الصودية .

✓ Swelling أو الانتباج: المواد المفتتة التي تعمل بألية الانتباج تكون شرهة للماء، فتقوم بجذب الماء إلى القرص وتدمصه، فينتفخ القرص وينفجر محرراً المادة الدوائية. مثل:

- كروس بوفيدون Cross Povidone ويتميز بأنه عامل مفتت فائق الفعالية لأنه يعطي تفتت ممتاز بزمن قليل.

- كروس كارميلوز: وهو أيضاً عامل مفتت فائق الفعالية.

4- المواد المزلقة Lubricants:

لها نوعان: محبة للماء وكارهة للماء، لكن المواد المزلقة الكارهة للماء هي التي أداؤها أفضل. وأفضل المواد المزلقة على الإطلاق هي شمعات المغنيزيوم Mg Stearate، وهي كارهة للماء.

لماذا نحتاج العوامل المزلقة؟

- إن ضغط الأقراص يتم ضمن حبات صغيرة يتحكم بها قطر القرص (والذي قد لا يتجاوز 1سم)، فعند الضغط، قد تعلق بعض الكميات من المسحوق على آلات الضغط. لتجنب ذلك، نحتاج إلى تزليق المكابس باستمرار، وذلك بإضافة مواد مزلقة.

وفيما يتعلق بمنع التصاق المواد على المكابس يجب مراعاة أمرين: نسبة المادة المزلقة وزمن المزج.

(1) نسبة المادة المزلقة: إن المادة المزلقة تضاف في المرحلة الأخيرة من الصياغة، والتي تسبق مباشرة عملية الضغط إلى أقراص أو التعبئة ضمن كبسولات، فتتشكل هذه المادة المزلقة فيلم film رقيق يحيط بالقرص، وهو عبارة عن طبقة كارهة للماء. وبالتالي فإن نسبة المادة المزلقة ستؤثر على معدل تحرر المادة الفعالة من الشكل الصيدلاني. فإذا زادت نسبة المادة المزلقة عن حد معين، سوف يزيد سمك الطبقة الكارهة للماء بشكل كبير يحول دون دخول الماء إلى القرص عند وضعه في وسط مائي، فيقل معدل انحلال المادة الدوائية وينخفض معدل الامتصاص، وبالتالي يقل التوافر الحيوي للمادة الدوائية. (أي أننا في هذه الحالة تخلصنا من مشكلة صناعية لكننا بالمقابل تسببنا بمشكلة حيوية)

(2) زمن المزج: كما ذكرنا، تضاف المادة المزلقة في المرحلة الأخيرة من صياغة الحثيرات أو المساحيق قبل ضغطها أو تعبئتها ضمن كبسولات.

هل العبارة التالية صحيحة أم خاطئة؟

"كلما مزجنا كثيراً بعد إضافة المادة المزلقة، ضمنا حدوث تجانس أكبر (أي توزع أفضل للمادة المزلقة) وبالتالي ضمنا عدم الالتصاق على المكابس."

العبارة السابقة خاطئة.

إن زمن المزج المتعارف عليه هو 5 دقائق، وهو يضمن التوزيع المتجانس المناسب، فإذا زدنا زمن المزج عن هذا الحد، سنسمح للمادة المزلقة بأن تلبس سطح المساحيق أو الحثيرات بطبقة كارهة للماء بشكل أكبر، وبالتالي كما سبق، يقل معدل تحرر المادة الدوائية وانحلالها في الوسط السائل ومن ثم يقل امتصاصها وتوافرها الحيوي.

من المواد المزلقة الأخرى:

- حمض الشمع وهو كاره للماء، استعماله قليل.

- PEG (بولي إيثيلين غليكول) وهو محب للماء، الأشكال السائلة منه والمتواجدة بالأوزان الجزيئية 200 أو

400 أو 600 لا تستخدم كمواد مزلقة في صناعة الأقراص والحثيرات. وإنما يمكن استخدامها كمواد محسنة

لدوائية المواد الدوائية المعبأة ضمن كبسولات..

بينما نستخدم الأشكال الصلبة منه والمتواجدة بأوزان جزيئية كبيرة (من 4000 إلى 20000) كمواد مزلقة.

- SLS (لوريل سلفات الصوديوم) وهو محب للماء.

إن هذه المواد المزلقة فعالة أكاديمياً (كبحوث) ولكن صناعياً نجد أنها غير مستخدمة بشكل واسع، وإنما

المادة المزلقة الأكثر استخداماً على الإطلاق هي شمعات المغنيزيوم.

5- مانعات الالتصاق Anti-adhesion agents:

أيضاً تضاف في المرحلة الأخيرة التي تسبق عملية التعبئة أو الضغط، وهنا أيضاً يجب مراعاة زمن المزج

(يجب ألا يتجاوز 5 دقائق) لأنها مواد كارهة للماء. وهي ناعمة جداً تغطي سطح الحثيرات وبالتالي تمنع

التقاء نقاط الالتصاق فتتمنع التكدس وتسهل الانسيابية.

وهي تستعمل لتسهيل عملية الضغط، وزيادتها تؤخر تفتت المضغوطة مثل البارافين، الزيوت النباتية و زبدة

الكاكاو، التالك، النشا و الايروزيل.

6- الملونات Colorants:

وتستخدم للتمييز بين المضغوطات المتشابهة الحاوية على مقادير دوائية مختلفة، أو لإعطاء المضغوطات

ألواناً جميلة. تستخدم الملونات الطبيعية الذوابة في الماء بنسبة لا تتجاوز عشر المقدار السمي للعبوة بأكملها.

مشاكلها:

1- إعاقة معايرة المادة الفعالة بالمنتج النهائي.

2- قد يكون لها تأثير سمي.

3- ظاهرة هجرة الملون أثناء تجفيف المضغوطات التي تعطي توزعاً غير متجانس للون وهذه تحل

بتحميل الملون على الصمغ العربي أو صمغ الكثيراء أو التالك لكيح ظاهرة هجرة الملون.

7- العوامل المنكهة Flavors:

هي مواد تستخدم لتقنيع أو للتخلص من الطعم غير المرغوب به للمواد الفعالة الموجودة في المستحضر الصيدلاني، يفضل استخدامها في المضغوطات المعدة للمضغ أو المص في الفم. ويمكن تصنيف المنكهات في ثلاثة أنواع رئيسية هي:

1. منكهات طبيعية مثل خلاصات وعصائر الفواكه.
 2. منكهات صناعية المحضرة صناعياً.
 3. منكهات طبيعية صناعية وهي التي تجمع بين مكونات طبيعية ومكونات صناعية.
- ومن الأمثلة على المنكهات:

- لتحسين الطعم المر للمنتج نستعمل نكهة النعنع أو الكرز أو اليانسون.
- لتحسين الطعم المالح للمنتج نستعمل نكهة الخوخ أو المشمش أو العرق سوس.
- لتحسين الطعم الحامض للمنتج نستعمل نكهة توت العليق أو العرق سوس.
- ومع المنتجات شديدة الحلاوة يمكننا استخدام نكهة الفانيليا.

8- المواد المدمصة Adsorbent materials:

مثل الكاؤولان وفوسفات الكالسيوم الثلاثية، هذه المواد تدمص المواد السائلة الداخلة في تركيب المضغوة كالاخلاصات والعطور. تستعمل لتحضير المضغوطات الحاوية على مواد طيارة أو خلاصات سائلة أو محاليل لبعض الهرمونات والفيتامينات غير المنحلة بالماء (فيتامين D، A).

9- الوقاء Buffer:

يستخدم لحماية المادة الفعالة من اختلاف درجة الحموضة أثناء الحفظ وتخفيف التأثير المخرش لمخاطية المعدة الحاصل بتأثير بعض المواد الفعالة. أمثلة ذلك: أملاح الكالسيوم بأنواعها (كربونات، فوسفات...). وهنا نستعمل النشاء أو شحومات المانيزا، أو الحلالات الزيتية والكاؤولان والبننتونايت.

ملاحظة: بالنسبة لسواغات الكبسولات، فالسواغ الرئيسي هو الجيلاتين المشكّل للكبسولة، وأما ما داخل الكبسولة من مسحوق أو حثيرات فيمكن أن يحوي ما ذكر من السواغات السابقة فيم عدا المحليات والمنكهات والملونات فلا داعي لها لأن الكبسولة تخفي المواد وطعمها ورائحتها ولونها في داخلها.

سواغات المستحضرات نصف الصلبة:

من أكثر المستحضرات الصيدلانية نصف الصلبة استخداماً:

1- المراهم Ointments:

مستحضرات نصف صلبة ذات قوام رخو، تمتد على الجلد أو الأغشية، تتكون غالباً من مواد دسمة كارهة للماء أو مواد دسمة محبة للماء تبعثر فيها المواد الفعالة الصلبة أو السائلة. نذكر من أنواع المراهم:

a. المراهم أليفة الشحم أو الكارهة للماء Lipophilic ointments:

وهي الأكثر استخداماً. تتكون من أساس دسم كاره للماء مثل البارافين السائل أو الفازلين. تتصف هذه الأسس بأنها لامائية، ثابتة فيزيائياً وكيميائياً، خاملة تجاه الأدوية ومواد التعبئة، قدرتها ضعيفة على الاختراق ولها قدرة ضعيفة لامتصاص الماء، غير منحلة وغير غسولة بالماء.

b. المراهم المحبة للماء Hydrophilic ointments:

تتكون من أسس دسمة محبة أو ممزوجة مع الماء. تتصف بأنها لامائية، قدرتها على امتصاص الماء تختلف تبعاً لتركيبها، غير منحلة وغالبيتها غير غسولة بالماء، قدرتها على الاختراق أعلى من سابقتها. مثال لانولين وأمزجة بولي إيثيلين غليكول.

2- الكريمات Creams:

هي مستحضرات متعددة الأطوار، تتألف من طور محب للدهن وآخر مائي بالإضافة الى عامل استحلابي. تطبق على الجلد أو على أغشية مخاطية محددة بهدف الوقاية أو العلاج.

لا تمدد الكريمات عادة، لكن يمكن تطبيق التمديد المناسب عند الضرورة مع تجنب التسخين أثناء المزج. قد يؤثر التمديد على ثباتية بعض الكريمات. يجب استخدام الكريمات الممددة خلال اسبوعين من تمديدتها. هناك نوعين أساسيين من الكريمات:

a. الكريمات المحبة للدهم Lipophilic creams:

وهي عبارة عن أسس استحلابية من نمط م/ز، حيث يكون الطور المستمر فيها هو طور محب للدهم، بالإضافة الى احتواءها على عوامل استحلابية من نمط م/ز. تتصف بأنها أسس ذات طور مائي مبعثر، قدرتها على امتصاص الماء عالية تتبع تركيبها، غير منحلة وغير غسولة أو صعبة الغسيل بالماء مثال شمع النحل.

b. الكريمات المحبة للماء Hydrophilic creams:

وهي عبارة عن أسس استحلابية من نمط ز/م، حيث يكون الطور المستمر فيها هو الطور المحب للماء وتحتوي عوامل استحلابية من نمط ز/م.

لها قدرة عالية جداً على امتصاص الماء، غير منحلة في الماء ولكنها قابلة للتبعثر فيه، سهلة الغسيل بالماء. تفضل هذه الكريمات على النمط الأول لأنها سهلة الغسل.

انتهت المحاضرة

تعبئة وتغليف وطرق تخزين الدواء

Packs-Packaging and Storage of Medicines

التعبئة والتغليف: تعرف كعملية اقتصادية تعني تأمين عرض، حماية، تغليف المنتج خلال عمليات النقل والتخزين، حتى استخدام الدواء وتطبيقه. وان عملية التعبئة والتغليف للأشكال الصيدلانية لا تقل أهمية عن عمليات تصنيعها، وهي تعتبر جزءاً هاماً من مراحل تطور المستحضر.

عند تقديم طلب الترخيص لدواء جديد، يجب على المصنع تقديم كل الوثائق المتعلقة بكيفية تعبئة وتغليف المنتج والمواصفات الفيزيائية والكيميائية للعبوة ونظام الإغلاق. تحتاج المنتجات الصيدلانية عموماً إلى مواد تغليب وتغليف عيارية ذات مواصفات أعلى من غيرها من المنتجات وذلك للحفاظ على المواصفات الأساسية للدواء كالفاعلية والأمان والتجانس والنقاوة وقلة الآثار الجانبية والثبات طوال فترة الصلاحية

اختيار العبوات وصرافها:

إن اختيار العبوة المناسبة يجب أن يتم بحذر بحيث تحقق الشروط التالية:

1- حماية الفعالية الدوائية في المستحضر حتى زمن تناول الدواء.

2- أن تكون العبوة مناسبة للشكل الصيدلاني.

3- سهولة الحصول على الدواء من داخل العبوة بالطريقة الأفضل.

العمر التخزيني للمنتج Shelf-life

العمر التخزيني للمنتج يعني فترة الصلاحية والذي يتم ضبطه باختيار التركيب الصحيح للمنتج والتغليف.

أنواع المواد المستخدمة للتعبئة والتغليف:

يمكن تقسيم المواد المستخدمة لتعبئة وتغليف المنتجات الصيدلانية إلى صنفين أساسيين:

1- مواد أولية: تكون على تماس مباشر مع المنتج. يسمى التغليف بهذه المنتجات تغليف أولي وتكون وظيفته الأساسية احتواء المنتج ومنع أي من المخاطر الكيميائية المناخية، الحيوية، أو أحياناً الميكانيكية التي قد تسبب فساد المنتج.

2- مواد ثانوية: تستخدم لتغليف المواد الأولية. يسمى التغليف هنا بالتغليف الثانوي أو الخارجي حيث يؤمن حماية فيزيائية إضافية بشكل أساسي وتأمين تخزين مأمون.

أصناف المواد الأولية والثانوية المستخدمة في التعبئة والتغليف		
المادة	الصنف	الاستخدام
الزجاج	أولية	الزجاجات العيارية- الفيال والحبابات
البلاستيك	أولية	الفيال والحبابات والقطارات
البلاستيك	ثانوية	أغلفة لمواد الصنف الأول
الكرتون	ثانوية	عبوات من أجل مواد الصنف الأول
الورق	ثانوية	لصاقات ونشرات

أهمية التعبئة والتغليف على المنتجات الصيدلانية وفترة الصلاحية:

- يجب أن تكون عملية التغليف اقتصادية، وأن تؤمن الحماية ضد المخاطر المناخية، الفيزيائية والكيميائية، وتؤمن عرض مقبول يساعد على تحسين الثقة بالمنتج وبنفس الوقت الحفاظ عليه خلال فترات التخزين، والنقل وأخيراً الاستعمال أو التطبيق مباشرة من قبل المريض.
- يمكن للتغليف أن يشكل جزء من نظام التطبيق في حالات محددة مثل بخاخات أنفية ذات جرعة قياسية.
- الشكل الخارجي للتغليف يجب أن يتلاءم مع المنتج بشكل جيد، يؤمن تعريف مختصر وواضح عن المنتج، معلومات كافية لها علاقة بالمكونات وطريق التطبيق، شروط التخزين، رقم الطبخة، تاريخ انتهاء الصلاحية، اسم المصنع والعنوان، رقم ترخيص المنتج، وأن يؤمن قبول جيد للمريض.
- إن كل وظيفة للتغليف يجب أن تتخذ مستوى معين من الأهمية، فإن الحماية تقريباً هي العامل الأكثر حرجاً الذي يتحكم بالعمر التخزيني الكامل للمنتج (حماية آلية، ميكانيكية، مناخية، حيوية، وكيميائية).

التغليف يعني الحماية The pack as a protection

المخاطر هي الأذيات الفيزيائية أو الميكانيكية يمكن أن تحدث بسبب ما يلي:

1- أذيات الرص أو الصدم Shock or impact damage

هذا يشمل المعاملة القاسية والخشنة (صدّات). يمكن عادة تخفيف أو منع الصدم بأشكال مختلفة مثل تقييد الحركة، معاملة أكثر حذراً، ويجب الانتباه إلى أن الأذية يمكن أن تحدث لمواد التعبئة والتغليف قبل الوصول لمرحلة المنتج المعبأ.

2- الضغط Compression

الضغط القوي والشحن والتحميل يمكن أن يشوه ويحطم التغليف، ويؤدي المنتج في الداخل. كسر وتحطيم الكرتون يمكن أن يجعل المنتج غير قابل للبيع حتى ولو لم يحدث أي ضرر للمكونات. رغم أن حدوث ذلك أكثر احتمالاً خلال الحفظ في المستودعات، أو عند النقل بالترانزيت حيث الاهتزازات تحدث مخاطر إضافية.

3- الاهتزازات Vibration

يتضمن الاهتزاز نوعين من المتغيرات التواتر والسعة، والتي يمكن أن تتنوع بشكل كبير، فمثلاً عند النقل بالشاحنة يمكن أن تكون السعة الناتجة 0-50 mm بتواتر 20 مرة / د، بينما الاهتزازات الناتجة عن محركات الطائرات والسفن ذات سعة أقل بكثير ولكن بتواتر كبير جداً.

كل متغير يمكن أن يحدث أشكال مختلفة من الأذيات للمنتج والتغليف، أي يمكن لمكونات المنتج أن تنفصل أو قد تمسح الكتابة، أو يتآكل التصميم.

4- الثقب Puncture or piercing

يمكن للعديد من المواد أن تتعرض للثقب بآلات حادة، وذلك قد يحدث في أي مرحلة من المواد الأولية، وحتى التعبئة النهائية. استخدام وسائل مقاومة كافية للاختراق والثقب يساعد على تخفيف المخاطر.

5- المخاطر البيئية أو المناخية Climatic or environment hazards

يمكن أن تحدث كتجمد بدرجة 19 - إلى 22 - في مكان الحفظ سواء بمستودعات الأدوية أو الصيدليات، أو قد يوضع تحت مصابيح عالية الطاقة في واجهة المخازن أو يحفظ بقرب سخانات في المحلات أو المخازن.

6- الرطوبة Moisture

يمكن للرطوبة كبخار الماء أو أي سائل أن تحدث تغيرات فيزيائية (مثل شحوب في اللون، تليّن، قساوة) أو تغيرات كيميائية (حلمهة، فوران). هناك مواد معينة (تشمل كل المواد البلاستيكية واللدنة) تكون نفوذها لدرجة معينة للرطوبة. حتى الإغلاق ذو الحلزون والذي يبدو أنه يؤمن ختم وإحكام جيد من المحتمل أن يوقف بعض الرطوبة، وذلك اعتماداً على طبيعة الختم (وسيلة الإغلاق)، عزم التدوير، قياس الفتحة ويجب التأكيد على أن امتصاص الرطوبة أو فقدانها قد يكون حرجاً لبعض المنتجات، حيث أن التلوث الناتج عن الرطوبة يمكن أن يحرض نمو جرثومي وفطري.

7- الحرارة Temperature

درجات الحرارة المتطرفة (حارة أو باردة) أو الحرارة المتقلبة يمكن أن تحدث تلف في المنتج أو التغليف نلاحظ في بعض الأحيان تلف بانخفاض درجات حرارة خاصة المواد اللدنة حيث تصبح هشّة ومتشققة.

8- الضغط الجوي Pressure

تظهر تفاوتات الضغط الجوي عادة خطورة على المواد المرسلّة جواً باستخدام طائرات غير متكيفة مع الضغط. البضائع المعبأة في مصانع عند مستوى البحر والمرسلّة إلى مناطق جبلية أو بالعكس ستعرض لحالة ضغط إيجابي.

9- الضوء Light

يتضمن الضوء أطوال موجات تتراوح من منطقة IR والضوء المرئي وحتى UV. رغم أن الـUV مصدر أساسي للتغيرات الكيميائية الحيوية، وإن هذه التغيرات قد لا تكون دائماً مرئية فقد تتعرض مواد التعبئة والتغليف المطبوعة أو المزخرفة لتغير بالألوان (أبيض قد يصبح أصفر، ألوان غامقة قد تبهت) وهذا يتضمن تغير في قوة أو فاعلية المنتج. ورغم أنه يمكن استبعاد الضوء باستخدام مواد مختارة مثل الألواح المطلية بالقصدير والأوعية الملونة مما قد يخفف نفوذ أو ارتشاح أطوال موجات محددة. يمكن للاستعمال الإضافي لمصاصات أشعة UV في البلاستيك أن يمنع دخول الأشعة الضوئية عبر التغليف.

يجب ملاحظة أن العديد من المنتجات تكون محمية بالكرتون والغلاف الخارجي بنسبة كبيرة خلال حياتها إذاً تكون الحماية ضرورية فقط لفترة قصيرة نسبياً فترة الاستعمال.

10- الغازات الجوية Atmospheric gases

وهي تتضمن O₂، CO₂، N₂ وغازات أخرى. يؤدي O₂ إلى الأكسدة وهي الأكثر خطورة، أيضاً الـCO₂ يمكن أن يسبب تغير في درجة pH المحاليل غير الموقاة في عبوات بلاستيكية. الغازات ذات الرائحة

أو المكونات الطيارة المرتبطة بالعطور أو الطعوم يمكن أن تعبر لداخل أو خارج التغليف، فإذا فقدت المركبات الطيارة من المنكهات ستنتج رائحة أو طعم غير مرغوب.

11- الجزئيات الموجودة في الجو

يمكن للجزئيات والدقائق الموجودة بالهواء أن تكون سبباً للتلوث، فالتلوث البلاستيكي يمكن أن يزداد بالتجاذب الكهربائي الساكن في ظل ظروف جافة، حيث يتم سحب الجزئيات بالشحنات الكهربائية، ووجود هذه الجزئيات سيزيد حتماً خطر التلوث الجرثومي. تشمل الجزئيات الموجودة في الجو كل من التلوث الجرثومي والمخاطر الكيميائية.

11-1- التلوث الجرثومي

بشكل عام هناك توجه لتحسين التحكم الجرثومي لكل المنتجات، وهذا يعني أنه يجب أن تكون كل مواد التعبئة نظيفة في بادئ الأمر، وعند استخدامها كتغليف نهائي يمنع حدوث أي تلوث قدر الإمكان. في حالة المنتجات العقيمة يجب أن يبقى التغليف محكماً وفعالاً 100 % تجاه التلوث الميكروبي (جراثيم، فطور، خمائر). إن دخول الخمائر خطر على المنتجات الحاوية على سكاكر كالشربات، فقد تحدث تخمرات، أما الفطور ستتمو على المواد السللوزية كالورق والورق المقوى إذا تركت في ظروف رطبة.

11-2- المخاطر الكيميائية

لا يمكن تخفيض أو تجنب التفاعلات الكيميائية إذا كانت من ضمن الصياغة باختيار التغليف إلا إذا كانت مرتبطة بالتأثيرات بين المنتج والمحيط الخارجي.

يعود الخطر الرئيسي للتفاعلات بين المنتج والتغليف إلى التأثير المتبادل بينهما ويشمل الهجرة، الامتصاص، الإدماص، الاستخلاص، التآكل، الصدأ لذا يمكن أن يحدث فقد أو زيادة في المكونات. وما ينتج من ذلك من تأثير على العضوية حيث تزيد في السمية، التهيج، التخرب، وزيادة الفعالية الجرثومية، الترسيب، العكر وتغير اللون، تغير درجة الباهاء.

بعض الأمثلة عن التفاعلات الكيميائية بين المنتج والتغليف، والتلوث الناتج:

- 1- إدمصاص مواد كيميائية على سطوح المكونات: حيث تمت ملاحظة فقدان في EDTA ومواد حافظة معينة (مثل كلور البنز ألكونيوم – الثيومرسال ومركبات زئبقية أخرى) من قبل المركبات اللدنة.
- 2- المواد الحافظة الأكثر تطايراً مثل كلوربوتانول والفينول، تظهر فقدان سريع عبر مادة Polyethelene منخفضة الكثافة بالامتصاص والتبخر السطحي.
- 3- يمكن للمواد الفعالة سطحياً التي يمكن أن توجد في المواد اللدنة أن تدخل إلى المنتج بالانحلال والاحتكاك السطحي.
- 4- يحدث تشقق الزجاج عند حفظ محاليل مثل السيترات، الطرطرات، الكلوريدات، الساليسيلات في أوعية زجاجية قلووية.

الخصائص الواجب توفرها في الأوعية المستعملة في التعبئة

- 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 للسواغ (الماء مثلاً) وذلك لتجنب تغير تركيز المادة الفعالة خلال مدة حفظها بصورة تشكل خطراً على المريض.
 - 3- يجب أن تحمي المادة الدوائية من العوامل الخارجية التي يمكن أن تؤثر فيها وتخربها خلال مدة حفظها (هواء- رطوبة- إشعاعات ضوئية).
 - 4- يجب أن تكون غير فعالة تجاه المحضرات التي تحويها، فالتأثير المتبادل (التأثر) بين الأوعية والمحتوى يجب أن يكون ضئيلاً ما أمكن.
- مثلاً: انتقال بعض مكونات الأوعية إلى المحضرات التي تحويها، أو ادمصاص بعض مكونات المحضرات من قبل الأوعية أو بعض ملحقاتها.
- 5- في حالة المحاليل الحقيقية يجب أن تكون ملائمة لتوزيع المحضرات الزرقية فيها ولأخذ هذه المحضرات منها عند استعمالها.
 - 6- يجب أن تكون خالية من كل سمية كما يجب ألا تترك للمحضرات الحاوية عليها أي مادة سامة.

المواد المستخدمة في التعبئة:

1- الزجاج والأوعية الزجاجية يستعمل في تعبئة المحضرات الصيدلانية السائلة (الشرابات والمعلقات والمحاليل الحقنية مثلاً) والصلبة (المضغوطات والكبسولات والشراب الجاف) ويمكن أن يتميز عدة أنواع من الزجاجات: كالحبابات أو الأمبولات Ampoules يتراوح سعتها بين 1 و20 مل المستعملة لتعبئة الأشكال العقيمة السائلة، والفيال وحجمها عموماً أقل من 25 مل، التي تستخدم للأشكال الجافة أو السائلة والزجاجات الكبيرة التي يتراوح سعتها بين 100 و1000 مل.

بنية الزجاج وتركيبه

يعتبر الزجاج المادة الأمثل والأكثر ضماناً لحفظ الأشكال الصيدلانية المختلفة وبالأخص السائلة منها، عقيمة أو غير عقيمة. من الناحية الكيميائية يمكن القول إن الزجاج عبارة عن سيليكات معقدة للصوديوم والكالسيوم. إن المواد الأولية التي تدخل في صناعة الزجاج هي السيليس (الرمال السيلييسي) وفحمات الصوديوم وفحمات الكالسيوم. بالإضافة إلى هذه المواد يمكن إدخال بعض المواد الأخرى، إما لتسهيل الانصهار، أو لإعطاء أنواع الزجاج المختلفة (مثل البوراكس) أو بقصد صنع الزجاج الملون.

للزجاج بنية وصفية تتكون من رابع أكسيد السيلييسيوم SiO_4 بشكل رباعي الوجوه فيه السيلييسيوم في المركز.

مكونات الزجاج وأنواعه المختلفة واستخداماتها الرئيسية

الزجاج (سيليكات معقدة للصوديوم والكلسيوم)			
SiO ₂ 75%	Na ₂ O مسهل انصهار 12%	CaO مثبت 12%	
أنواع الزجاج ومواصفاته واستخداماته			
جميع أنواع الأشكال الصيدلانية وخصوصاً المحاليل الحقن	مقاومة + خامل - معتدل مكلف	10% Boric oxide (B ₂ O ₃)	النوع الأول (Type I glass)
المحضرات السائلة - عدا المحاليل الحقن الحمضية - المحضرات الجنية	سهل التحضير - رخيص - مقاومة جيدة	زجاج عادي معالج (مقسى)	النوع الثاني (Type II glass)
مناسب للأشكال الحقن الغير سائلة	رخيص - مقاومة متوسطة	زجاج عادي	النوع الثالث (Type III glass)
مناسب للأشكال الصيدلانية سائلة ونصف السائلة والصلبة غير الحقن	رخيص جداً	زجاج عادي - قلوي	النوع الرابع (Type IV glass)

التغيرات التي تطرأ بتأثير بعض مكونات الزجاج

إن سيليكات المعادن القلوية (أحادية التكافؤ) والقلوية الترابية (ثنائية التكافؤ) يمكن أن تعطي بتأثير المحاليل التي تكون بتماس معها مجموعة من التفاعلات التي يمكن تصنيفها في زمريتين:

1- تفاعلات تبادل الشوارد بين شوارد المحاليل الموجودة بتماس الزجاج وشوارد الزجاج (صودية-كلسية) المرتبطة بأكسجين الشبكة البنيوية للزجاج بروابط شاردية قليلة الثبات نسبياً (الشكل أسفلا- النوع الأول).

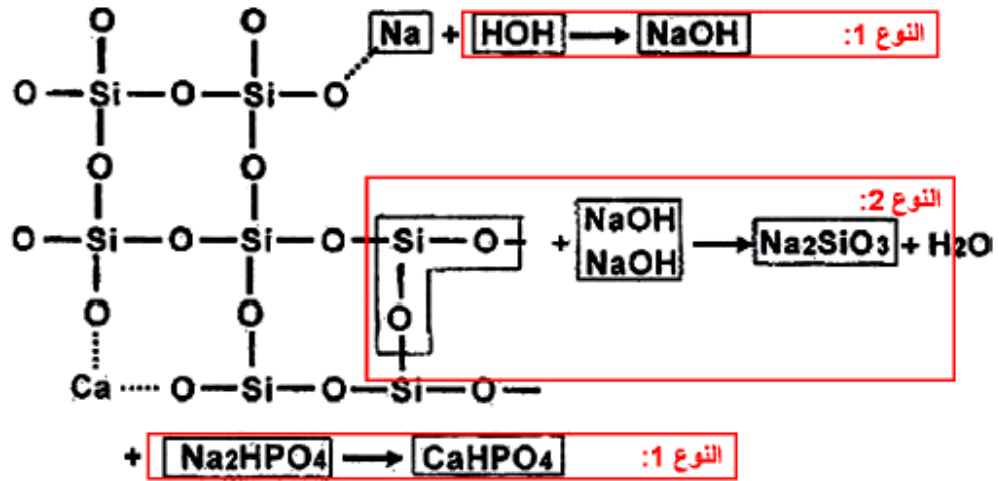
2- تفاعلات تخرب بنية الزجاج ناتجة من انشطار الروابط التي تجمع بين السيليسيوم وذرات الأكسجين. تزداد شدة هذا النوع من التفاعلات بخاصة بوجود المحاليل القلوية (الشكل أسفلا- النوع الثاني).

يظهر التأثير الواضح لتفاعلات المبادلة عندما تحتوي المحاليل المائية المعبأة في الأوعية الزجاجية مواد حساسة تجاه القلويات. إذ إن وجود كميات ولو كانت قليلة من القلوي في هذه المحاليل يمكن أن يؤدي إلى:

- ترسب الأسس الضعيفة من أملاحها (كلوريدات الببافرين، كبريتات الستركنين).

- تصبب بعض المواد الفعالة من زمرة الاسترات مع ضياع في الفعالية الدوائية (أتروبين- كوكائين).

- تأكسد مختلف المواد الفعالة ذات الطبيعة الفينولية كالمورفين والأدرنالين التي تكون سهلة التأكسد في وسط قلوي.



من جهة أخرى قد تكون تفاعلات المبادلة في بعض الحالات الخاصة سبباً في جعل بعض المحضرات الزرقية خطيرة نتيجة تشكل بعض الأملاح المعدنية غير المنحلة وترسب هذه الأملاح مثلاً: في حالة الحلالات الزرقية الحاوية على فسفات ثنائية الصوديوم Na_2HPO_4 المستعملة لإعادة التوازن الحمضي القلوي للدم، والمعبأة في أوعية من الزجاج الغني بالكالسيوم يحدث تفاعل المبادلة بين شوارد الكالسيوم في الزجاج وشوارد الصوديوم الموجودة في المحلول مما يؤدي إلى ظهور راسب من فسفات الكالسيوم CaHPO_4 .

- يحدث تفاعل مبادلة مشابه للتفاعل السابق مع الحلاية الحاوية على فحمت الصوديوم إذ يتكون راسب نتيجة تشكل فحمت الكالسيوم غير المنحلة. وبما أن وجود أجزاء صلبة في المحضرات الزرقية المعطاة عن طريق الوريد لا يخلو من الخطر وقد يؤدي إلى ظهور حوادث الصدمة لدى المريض كان من الضروري الانتباه بخاصة عند تعبئة مثل هذا النوع من الحلالات الزرقية في أوعية زجاجية وانتخاب زجاج لا يحوي إلا على أقل كمية ممكنة من الكالسيوم.

2- المواد اللدنة

بنية المواد اللدنة

المواد اللدنة عبارة عن جزيئات ضخمة بوزن جزيئي مرتفع يتراوح بين 50000 و500000 تقريباً وتحضر غالباً من تكاثف أو إضافة وحدات أساسية ذات بنية أبسط بكثير من المواد الناتجة منها مثال: بولي بروبيلين- بولي كلور الفينيل - Polyethylene بولي الاثيلين

تقسم المواد اللدنة الى:

1- المواد التي تلين بالحرارة

تتألف المواد التي تلين بالحرارة غالباً من جزيئات ضخمة خطية ناتجة من تفاعلات التكوثر أو التكاثر المتعدد تمتاز هذه المواد بلدونة كبيرة خاصة بتأثير الحرارة. إذ يمكن لجزيئات هذه المواد أن تنزلق بالنسبة لبعضها البعض وبتجاه مواز لمحورها بسبب ضعف الروابط المعترضة التي تربط بينها (روابط هيدروجين أو روابط من نوع قوة فاندرالس). تضعف هذه الروابط بخاصة بتأثير الحرارة. من المواد التي تنتمي إلى هذه الزمرة نذكر:

- عديد الاثيلين و عديد البروبيلين و عديد الستيرين.

- مكاثير الاكربليك التي تمتاز بشفافيتها الجيدة بحيث يمكن استعمالها في بعض مواضع استعمال الزجاج.

- مشتقات الفينيل: بولي كلور الفينيل و بولي غول الفينيل و بولي خلات الفينيل.

عديد الأמיד: النيلون 11 والنيلون 6 أو البيرلون....

- مكاتير 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. وعديد الإستر ومنها عديد فتالات الغليكول أو أميلار.

2- المواد اللدنة التي تتصلب بالحرارة

تمتاز المواد اللدنة التي تتصلب بالحرارة بفساوتها 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. أمينوبلاست- فينوبلاست

نفوذية المادة اللدنة لبخار الماء

- 1 - يتعلق ببنية المادة اللدنة واحتوائه على مجموعات قطبية التي تزيد من نفوذية لبخار الماء.
- 2 - يتعلق بدرجة تبلور المادة اللدنة فبولي إيتلين ذو الكثافة العالية أقل نفوذية من بولي إيتلين منخفض الكثافة.
- 3 - تأثير رطوبة الجو فكلما زادت الرطوبة يتناقص تبخر الماء الموجود ضمن العبوات اللدنة والعكس صحيح.

نفوذية المادة اللدنة للإشعاعات الضوئية

إن الإشعاعات الضوئية وبخاصة ذات الأمواج القصيرة تعد من العوامل المحفزة التي تنشط تفاعلات التأكسد الذاتي وكما هو الحال في الزجاج الملون، فإن تلوين المادة اللدنة أو تعتميمها يكفي بعامة لاكتسابها قدرة كافية لحماية محتوياتها من المواد الفعالة الحساسة لتأثير الإشعاعات الضوئية.

انتقال بعض مكونات المادة اللدنة إلى محتوى الأوعية

من الممكن أن تنتقل بعض هذه المواد المساعدة إلى المحاليل التي تكون بتماس الأوعية اللدنة الحاوية عليها من الممكن أيضا انتقال بعض نواتج تحرب المادة اللدنة نفسها إلى المحاليل التي تكون بتماس معها.

من جهة أخرى فان هذه المواد وبخاصة عديد الإيتيلين لا تصلح لتعبئة المحاليل الزيتية ليس فقط لتأثرها بالزيوت التي يمكن أن تترشح منها مع الزمن وإنما أيضاً بسبب نفوذيتها الكبيرة نسبياً للأكسجين مما قد يسبب زنج الزيوت لذلك يفضل في حالة المحاليل الزيتية استعمال عديد كلور الفينيل.

حوادث الامتزاز

تتصف المواد اللدنة بخاصة امتزاز بعض المواد العضوية الموجودة في المحاليل التي تكون بتماس معها مما قد يؤدي إما إلى نقص واضح في مقدار المادة الفعالة وبالتالي نقص الفعالية الدوائية لهذه المحاليل، وإما إلى نقص تركيز بعض العوامل الحافظة وبالتالي احتمال حدوث تلوث جرثومي عند الاستعمال.

التخزين Storage

لضمان ثبات المستحضرات الصيدلانية أثناء العمر التخزيني يجب أن يخزن المنتج بظروف مناسبة حسب ما يلي:

درجات الحرارة المختلفة لتخزين المحضرات الصيدلانية

أي درجة حرارة لا تزيد عن 8°م. فالتلاجة مكان بارد حيث تكون درجة الحرارة فيها محكمة ما بين 2 - 8°م.	Cold
مكان بارد ذو درجة حرارة محكمة ما بين - 10 إلى - 20°م.	Freezer
أي درجة حرارة ما بين 8 - 15°م.	Cool
وهي درجة الحرارة في غرفة العمل.	Room Temperature
فهي الدرجة المحكمة بين 15 - 30°م. أو التي يتم ضبطها في هذه الحدود.	Controlled Room Temperature
أي درجة حرارة بين 30 - 40°م.	Warm
أي درجة حرارة ما فوق 40°م.	Excessive Heat
أي أن بعض محتويات المستحضر تتخرب بالتجميد وتفقد قليلاً من فاعليتها أو قوتها مما يؤثر في شكل الجرعة لذلك يجب أن تحمي من التجمد.	Protection from Freezing

من المهم جداً أن تحفظ الأدوية بطريقة ملائمة. إن وسائل حفظ الأدوية بطريقة ملائمة تشمل:

- حفظها بعيداً عن تناول الأطفال.

- حفظها في عبواتها الأصلية.
- حفظها بعيدا عن الحرارة وأشعة الضوء المباشرة.
- عدم حفظ الكبسولات والحبوب في الحمام أو المطبخ أو الأماكن الرطبة.
- إن الحرارة والرطوبة قد تسبب تلف الدواء ولا تنس إبعاد القطن من علبة الدواء بعد فتحها لأن القطن يساعد على امتصاص الرطوبة.
- مراعاة عدم تجميد الأدوية السائلة.
- عدم حفظ الأدوية في الثلاجة إلا إذا نصحت بذلك
- عدم ترك الدواء في السيارة لمدة طويلة
- عدم حفظ الأدوية منتهية الصلاحية أو التي لم يعد هناك حاجة لاستخدامها والتأكد أيضاً أنها بعيدة عن تناول الأطفال.

انتهت المحاضرة

الأعمال الصيدلانية والأشكال الصلبة الناتجة عنها

Pharmaceutical Operations

تجزئة الأجسام الصلبة: الطحن و المطاحن

مقدمة:

يجري تفتيت المواد الدوائية الصلبة بأعمال آلية بسيطة تتلخص بتجزئة العقاقير كبيرة الحجم إلى قطع صغيرة أو صغيرة جداً حسب الحاجة، وإن عملية تصغير حجم المواد الصلبة هذه تتم بأحد نمطين رئيسيين: الأول هو الجرش Grinding والثاني هو الطحن Milling .

إن عمليات التفتيت والطحن سواء في المخبر أو الصيدلية تتم باستخدام أجهزة وأدوات وآلات تختلف حسب:

1 – الحالة الفيزيائية والكيميائية للمادة الدوائية سواء كانت المادة سائلة أو صلبة وهل ستتفتت باستخدام نوع معين من الأجهزة جراء الضغط والطحن.

2 – صفات المادة الدوائية ونقصها باللدونة والمرونة . مثال: إذا طبقنا ضغطاً على مادة دوائية فإن شكل هذه المادة سيتغير حيث سيصغر الحجم (حجم المادة الدوائية) نتيجة الضغط المطبق. غير أن هذه المواد تسلك سلوكاً متبايناً بعد إزالة الضغوط المطبقة عليها وذلك حسب صفات وطبيعة هذه المواد لذا يمكننا تقسيم هذه المواد تبعاً لسلوكها بعد إزالة الضغط إلى:

1. مواد طيعة (لدنة أو بلاستيكية) Plastic

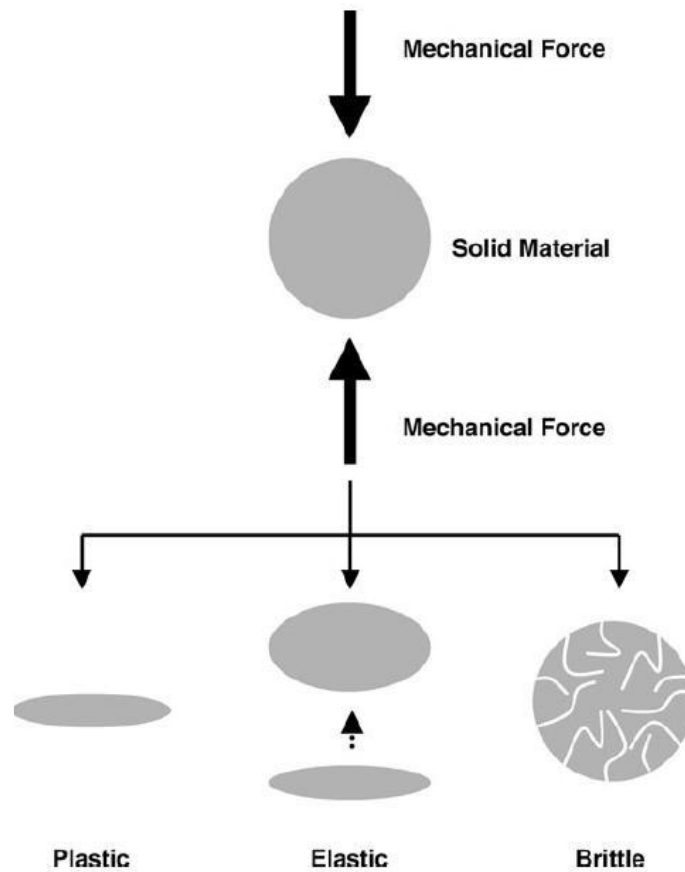
حيث تحمل هذه المواد صفة اللدونة (انظر الشكل أسفلاً) والطواعية (أي عندما نطبق عليها ضغطاً فإنها تبقى محافظة على الشكل الذي وصلت إليه بعد إزالة هذا الضغط) وإن التغيير بالشكل الذي تبديه المواد يدعى بالتشوه اللدن Plastic deformation وبالتالي فهي تحتاج إلى قوة ضاغطة أكبر تتجاوز حدود صلابة المادة فتفتتها.

2. مواد مرنة (مطاطية) Elastic

حيث أنها تقوم بعملية تغير في حجم المادة ثم العودة إلى حجمها الطبيعي بعد زوال الضغط المطبق عليها وبالتالي فإن التشوه الذي يطرأ على هذه المواد يدعى بالتشوه المرن Elastic deformation وهو من النمط العكوس.

3. المواد الهشة والمنتكسرة Brittle

أي أن هذه المواد وعند تطبيق الضغط عليها تتحول إلى أجزاء أصغر بشكل سريع. هذا وإن النوع المناسب لصناعة المضغوطات هو النوع الأول (المواد اللدنة).



تصنيف المواد وفقاً لسلوكها تجاه الضغط

درجة النعومة

إن النسبة بين أبعاد الأجزاء قبل التفتيت (D) وأبعادها بعد التفتيت (d) هي ما يسمى بدرجة التنعيم أي:

$$\frac{D}{d} = \text{درجة النعومة}$$

بالوقت ذاته يمكن القول عن درجة التنعيم الحجمية بأنها النسبة بين حجم الأجزاء قبل التفتيت (V) وحجم الأجزاء بعد التفتيت (v):

$$\frac{V}{v} = \text{درجة النعومة الحجمية}$$

تفتيت المواد الدوائية الصلبة

إن تصغير أجزاء المواد يؤدي إلى زيادة السطح العام surface area لهذه الأجزاء وسواء كانت المواد ذات منشأ نباتي أو حيواني أو معدني فإن الحصول على سطح أكبر هو الهدف الأساسي من عملية التفتيت. ويوضح الجدول اسفلا تزايد السطح العام للأجزاء بدلالة تزايد عدد الأجزاء لمكعب حجمه 1 سم³.

طول ضلع المكعب الواحد	عدد الأجزاء	السطح العام للأجزاء سم ²
10000 ميكرون (1 سم)	1	6
1000 ميكرون (1 ملم)	$10^3 \times 1$	60
100 ميكرون	$10^6 \times 1$	600
10 ميكرون	$10^9 \times 1$	6000
1 ميكرون	$10^{12} \times 1$	$6 \times 10^6 = 60000$
0.1 ميكرون	$10^{15} \times 1$	$60 \times 10^6 = 600000$

تزايد السطح العام للأجزاء بدلالة تزايد عدد الأجزاء لمكعب حجمه 1 سم³

نلاحظ أنه عندما كان المكعب قطعة واحدة كان له سطح عام يعادل 6 سم² وعندما أصبح طول الضلع 1 ملم حصلنا على 1000 جزء (سطحها العام يعادل 60 سم²) وهكذا حتى نصل إلى سطح عام مقداره 60 م² عندما يكون طول ضلع المكعب الواحد 0.1 ميكرون وهذا ما يفسر عملية التفتيت وغايتها.

أهداف عمليات الطحن (تصغير أبعاد أجزاء المواد الدوائية)

الهدف الرئيسي هو زيادة السطح العام للأجزاء المطحونة من أجل تحقيق أهداف مختلفة أهمها:

1. أهداف فيزيائية كيميائية

- A. زيادة السطح النوعي
- B. تسهيل عمليات حل المركبات الدوائية كيميائية المنشأ
- C. تسريع عمليات استخلاص الخامات النباتية بالمذيبات المناسبة
- D. تسريع التفاعلات الكيميائية
- E. تسهيل عمليات مزج المواد الدوائية
- F. تسريع عمليات تجفيف المواد الدوائية الصلبة

2. أهداف دوائية

- A. زيادة سطح الأجزاء يؤدي إلى تسريع الانحلال من ثم تسريع امتصاص الدواء والحصول على تأثير فيزيولوجي سريع للعقار (انطراح سريع).
- B. التحكم بسرعة وزمن التأثير الدوائي

3. أهداف تكنولوجية

التحكم بأبعاد الأجزاء بهدف إدخال الدواء في الأشكال الصيدلانية حسب الطلب:

- A. الأشكال الصيدلانية الصلبة: محافظ ومضغوطات و..
- B. الأشكال الصيدلانية اللينة: مراهم وتحاميل و..
- C. الأشكال الصيدلانية السائلة: معلقات وسوائل و..

العمليات التحضيرية للمواد قبل الطحن

تتضمن ما يلي:

- 1- **التقشير:** تتضمن تخليص المادة الأولية من جميع الأجزاء الزائدة والغير مفيدة مثل غربلة الحبوب أو تقشير قلب اللوز.
- 2- **البشر:** تهدف إلى تجزئة العقار اللين ذو القوام الصابوني باستعمال مباشر ومبارد خاصة.

3- **التفتيت:** هذه العملية ضرورية من أجل المواد كبيرة الحجم لجعلها مناسبة لماكينات الطحن المختلفة وذلك عن طريق التكسير أو التقطيع أو التقسيم.

4- **التجفيف:** من أجل المواد الأولية الحيوانية أو النباتية التي تحتاج للمعالجة قبل الطحن.

آليات الطحن

الآلية الميكانيكية لتقسيم الأجسام الصلبة يمكن أن تتم بآليات مختلفة مثل:

1. **الصدم:** بضرب المواد بسطح ثابت لتفتيتها أو أن تصطدم المواد ببعضها ضمن المطحنة.

2. **المهك:** بتطبيق قوة من الأعلى للأسفل بالإضافة إلى الدوران.

3. **السحق:** تجري بتطبيق قوة عامودية من الأعلى على المادة المحصورة بين سطحين مصقولين.

ماكينات الطحن يمكن أن تعتمد على إحدى تلك الآليات أو على أكثر من آلية في نفس الوقت. من أجل المواد شديدة الصلابة نستخدم المطاحن المعتمدة على الصدم والطرق، ومن أجل المواد الهشة نستخدم المطاحن المعتمدة على الاحتكاك والسحق.

العوامل المؤثرة على اختيار نوعية المطحنة

1. خواص المواد المعدة للطحن: كالصلابة والمرونة والهشاشة وأيضا نسبة الرطوبة، والطبيعة الكيميائية للمادة الأولية وحساسيتها للحرارة. النسبة المثالية لرطوبة المادة المعدة للطحن تكون إما أقل من 5% أو أكبر من 50% (يتشكل محلول غروي أثناء الطحن يزيد من فعالية المطحنة). بينما الرطوبة بين 5% و 50% تؤدي إلى تكتل المواد أثناء الطحن.

2. أبعاد أجزاء المادة قبل الطحن والأبعاد المطلوبة بعده.

3. شكل الجزيئات المطلوب الحصول عليه بعد الطحن.

4. كمية المادة المطلوب طحنها.

طريقة اختيار المطحنة المناسبة المتعلقة بصلابة المواد المطحونة وأيضا بأبعاد أجزاء المادة المطلوب تحضيرها.

Mill type	Typical minimum particle size achieved (μm)	Suitable for what maximum Mohs hardness
Cutting mills	150	Soft
Pin/cage mills	10–50	Soft, up to 3
Hammer mills	10–75	Intermediate, up to 6
Jet mills	2	Soft, up to 3
Fluidized bed jet mills	2	Hard, up to 10
Media (ball) mills	<1	Hard, up to 8

تصنيف المطاحن حسب صلابة المواد المطحونة وأبعاد أجزاء المادة الناتجة

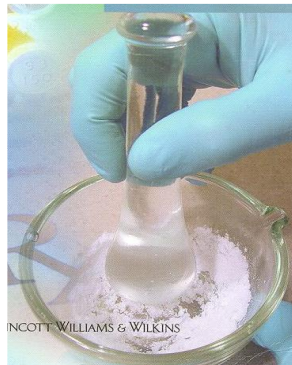
أنواع المطاحن

يمكن تقسيم المطاحن بحسب طبيعة الاستخدام إلى مجموعتين:

1. الأجهزة المخبرية

وتتضمن ما يلي:

- A. **الهاون المخبري:** يتألف من جرن صغير من الحديد أو البورسلان أو الخشب يكون اسطواناني الشكل وله مدقة تساعد على دق وتنعيم وتكسير المادة الصيدلانية .
- B. **المدقة (الطاحونة) الكهربائية:** تستعمل في المخابر من أجل كميات قليلة من المادة وتعطي نتائج جيدة.
- C. **المناخل (الرهد بالاحتكاك):** تطبق على المواد ذات الهشاشة العالية حيث توضع المادة فوق المنخل وتحك بلطف فتمر خلال ثقب المنخل مجزئة ناعمة.



الهاون المخبري

2. الأجهزة الصناعية

وتشمل مايلي:

A. الرحى: وهي مؤلفة من قسمين أساسيين ويمكن أن تكون أفقية أو عمودية وتعتمد على عمليتي (السحق والمهك).

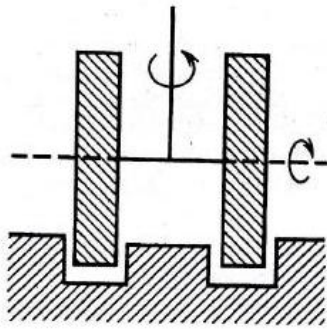
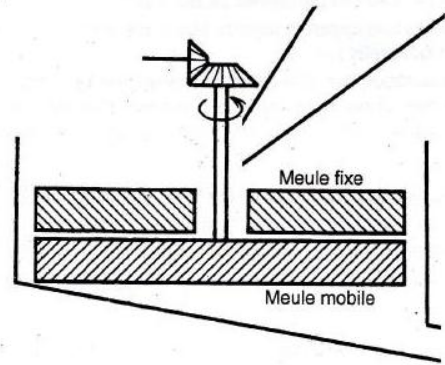
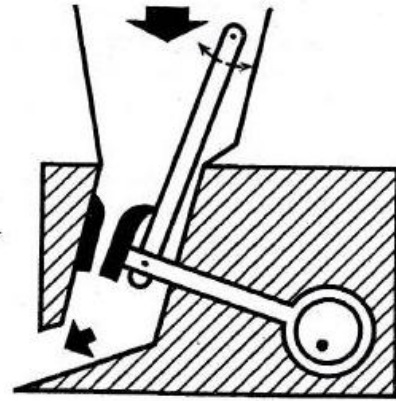
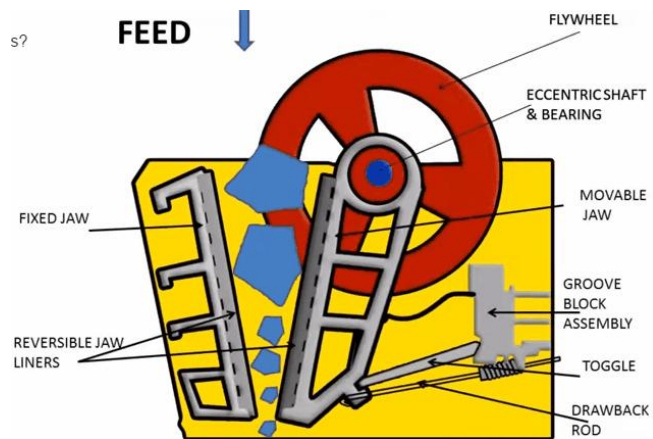


Figure 3.1
Broyeur à meules verticales.



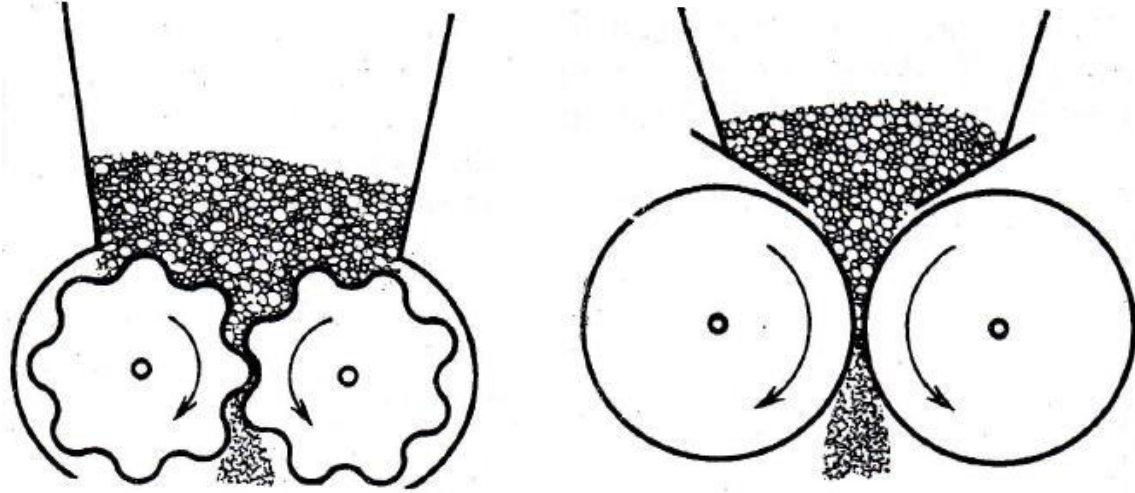
الرحى العمودية و الأفقية

B. الكسارة الفكّية Jaw crushers: تعتمد مبدأ الصدم



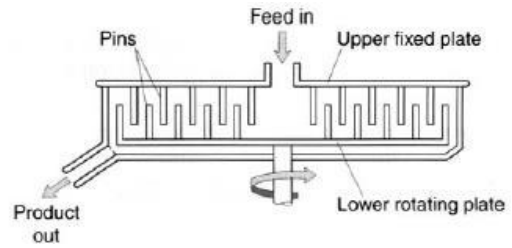
مطاحن فكّية

C. المطاحن الاسطوانية المضلعة أو الملساء Cylindrical mills : تعتمد على عمليتي السحق والمهك



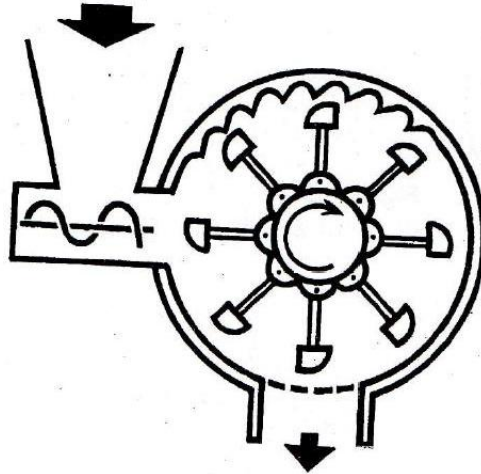
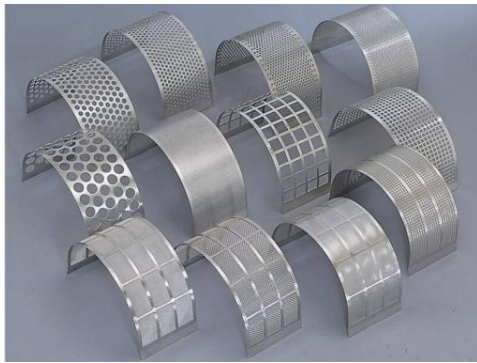
المطاحن الاسطوانية الملساء أو المضلعة

D. المطاحن المسننة Toothed mill : تعتمد على عمليتي السحق والمهك



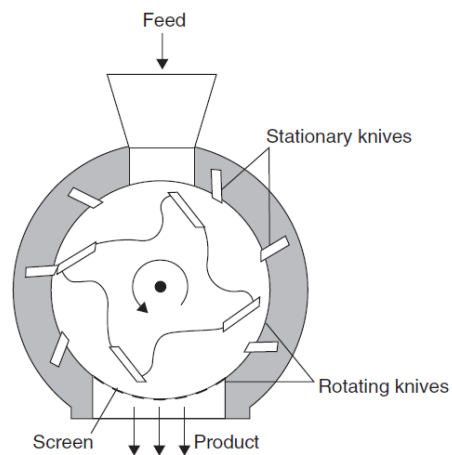
مطاحن مسننة

E. المطاحن ذات المطارق **Hammer mills**: تعتمد مبدأ الصدم



مطاحن ذات مطارق

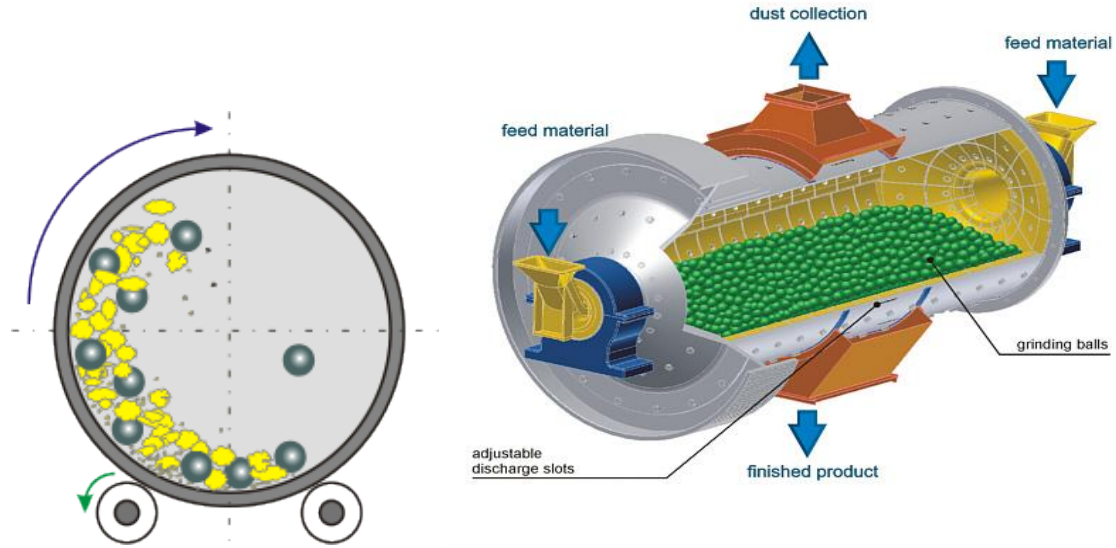
F. المطاحن ذات السكاكين **Cutting mills**: تعتمد على عمليتي السحق والمهك



مطاحن ذات السكاكين

G. المطاحن ذات الكرات **Ball mills**: تعتمد مبدأ المهك ومبدأ الصدم والأكثر استخداما في الصناعة

الدوائية لأنها محكمة الإغلاق لطحن المواد الملونة والمخرشة والسامة والملوثة.

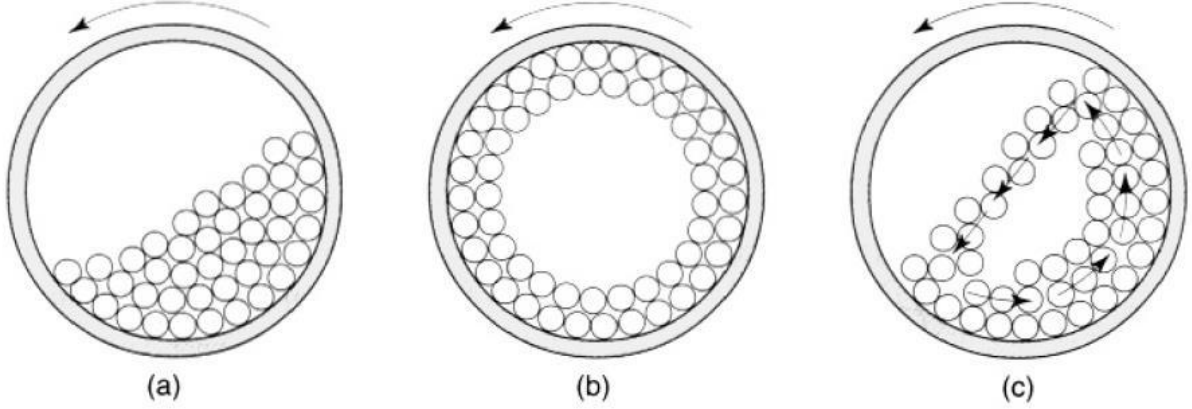


مطاحن ذات الكرات

ومطحنة الكرات عبارة عن أسطوانة من البورسلان تحتوي على كرات من البورسلان أو الفولاذ ويمكن للكرات الموجودة في المطحنة أن تشغل حجما قدره أكثر من نصف حجم المطحنة الداخلي حيث يختلف عدد الكرات حسب طبيعة المادة المراد طحنها.

كيفية عمل المطحنة:

إذا أجرينا مقطع عرضي في المطحنة وأخذنا حركة كرة واحدة داخل المطحنة وبالتالي فعند بدء الدوران فإن الكرة ستبدأ بالتدحرج على السطح الداخلي وبذلك تتم عملية الطحن في البداية بالمهك. كلما زادت سرعة المطحنة كلما تغيرت وضعية الكرات داخل المطحنة ولكن في المرحلة التي تصل فيها الكرات إلى أعلى نقطة في المطحنة فإننا نميز حالتين:



توضع محتويات المطحنة ذات الكرات بحسب سرعة الدوران

إذا كانت قوة دوران المطحنة سريعة جدا فإن هذه الكرات ستلتصق بالجدار الداخلي للمطحنة نتيجة القوة النابذة وبالتالي فإن عملية الطحن تكون مقتصرة فقط على مبدأ المهك (b)، وفي حال السرعة بطيئة فإن محتويات المطحنة ستبقى في متجمعة في الأسفل (a) أما إذا كانت السرعة المثالية فإن الكرات في حالة الأكثر مناسبة لعملية الطحن (c) حيث:

$$V = \frac{32}{2\sqrt{D}} \text{ حيث :}$$

V: السرعة المثلى، D: قطر الاسطوانة

لذلك إن سرعة الدوران المجدية هي تلك السرعة التي تسما بتدحرج الكرات على السطح الداخلي للمطحنة كي تصل الكرات إلى أعلى نقطة في المطحنة وبحيث تكون القوة النابذة الناتجة عن الدوران أقل أو تعادل وزن الكرة كي تسقط الكرة بعد وصولها إلى أعلى نقطة في المطحنة . وبالتالي فأتثناء سقوط الكرة فإنها تصطدم بالمواد الدوائية التي تكون موجودة بين الكرات فتتم عملية الصدم .أي أن عملية الطحن في هذه الحالة تعتمد على مبدئين معاً.

إذا في مثل هذه المطاحن يمكننا أن نتحكم بعاملين كبيرين هما: 1- سرعة الدوران 2- عدد الكرات.

كما تتصف هذه المطاحن بصفتين أساسيتين هما:

- 1- أنها محكمة الإغلاق لطحن المواد الملونة والمخرشة والسامة والملوثة.
- 2- تستخدم أيضا لتحقيق المزج (بوجود مادتين أو أكثر وبالتالي يحدث طحن ومزج بنفس الوقت).

فصل الأجسام الصلبة (النخل والمناخل)

خلط ومزج الأجسام الصلبة

فصل الأجسام الصلبة (النخل والمناخل)

بعد طحن المواد لا يتم استخدامها مباشرة وإنما يتم انتخاب أبعاد مناسبة للمسحوق (نخب الأبعاد Separation) وتتم هذه العملية بالنخل Sieving

النخل Sieving

هي من الأعمال الصيدلانية الآلية التي تفرز المساحيق فيها حسب درجة نعومة أجزائها وذلك للوصول إلى الأبعاد المناسبة للتحضير في الأشكال الصيدلانية.

ونحن عندما نقوم بعملية الطحن نحصل على مزيج غير متجانس من المواد تختلف حسب درجة أبعادها، لكن الأشكال الصيدلانية تتطلب أبعادا موحدة لذلك لا بد من قياس أبعاد الأجزاء ومعرفة محتوى المسحوق واختيار الأبعاد المناسبة، ويتم من خلال ذلك أيضا استبعاد الأجزاء غير المناسبة.

وتختلف درجة نعومة الأجزاء المنخولة تبعا لنوع المنخل (للأجزاء الصلبة) أو المرشحة (للسوائل) وفي دساتير الأدوية هناك مواصفات محددة لما يتعلق بالمناخل المستخدمة والمراشح حيث تحدد هذه المواصفات: المنخل رقمه مواصفاته...

المناخل:

عبارة عن أسطوانة مجوفة الجانبين، قعرها مزود بشبكة قد تكون من الجلد أو الشعر أو المعدن، وتستخدم غالبا في الصناعة الدوائية شبكة فولاذ أو ستانلس ستيل غير قابل للصدأ أو لا يتفاعل مع المواد الدوائية وبالتالي لا يغير من مواصفات المادة.

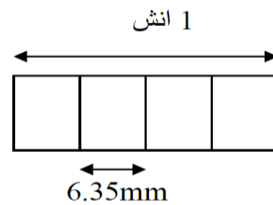
شروط استخدام المناخل:

حددت دساتير الأدوية العالمية شروطا لاستخدام المناخل ومواصفاتها من خلال تحديد أرقام المناخل Sieve number. ومنها دستور الأدوية الأمريكي وجدول تراكيب الأدوية الوطني الأمريكي، ووضعت المواصفات بحيث نحدد عدد الفتحات في واحدة الطول (أو ما يسمى بالميث Mesh) (وهو ما يسمى رقم المنخل).



أنواع أجهزة النخل المخبرية

ان واحدة الطول المعتمدة هي الانش أو الدويم حيث $1 \text{ inch} = 25.4 \text{ mm}$ فاذا كان المنخل يحوي في واحدة الطول أربع فتحات يكون رقم المنخل = 4 و بذلك يكون طول الفتحة الواحدة 6.35 mm .



طريقة حساب عدد الفتحات في الانش الواحد

في المنخل رقم 5 يكون طول الفتحة 5.08 mm

في المنخل رقم 6 يكون طول الفتحة 4.23 mm

في المنخل رقم 10 يكون طول الفتحة 2.54 mm

أي كلما كان رقم المنخل كبيراً كلما كانت الفتحة صغيرة وهناك تناسب عكسي بينهما.

خلط و مزج الأجسام الصلبة

مزج المساحيق: عندما تجري عملية المزج نقوم بخلط مواد متباينة في الخواص، وفيما يخص علاقة شكل و أبعاد المواد بالمزج المتجانس لها، نجد:

- الأجزاء ذات الأبعاد الكبيرة يكون مزجها أسهل من الأجزاء صغيرة الأبعاد، وكذلك يكون فصل الأجزاء الكبيرة أسهل.

- الأشكال الكروية تكون سهلة المزج؛ بسبب عدم وجود سطح احتكاك كبير يعيق حركة الأجزاء بالنسبة لبعضها.

- أيضاً فصل الأشكال الكروية عن بعضها يكون أسهل من فصل الأشكال الأخرى غير الكروية. <<عادةً إذا كان المزج سهلاً فإن الفصل يكون سهلاً أيضاً>>

- الأشكال غير الكروية وخاصة إذا كانت بأبعاد صغيرة، تكون صعبة المزج (أي تحتاج زمناً طويلاً نسبياً لكي تتجانس). وبالمقابل يكون فصلها صعباً بعد الوصول للتجانس.

العوامل المؤثرة على عملية المزج

يتعلق المزج بالعوامل التالية:

1. القوى السطحية للأجزاء الممزوجة:

وتكون أكثر وضوحاً في المواد ذات الأجزاء صغيرة الأبعاد، وتتعلق بـ

✓ التوتر السطحي للطبقة السائلة المدمصة على الأجزاء: (أحياناً ينظر لمسحوق على أنه يمتلك

طبقة من السائل تغطي سطحه، فمن الممكن أن يتولد تنافر بين هذه الطبقة وطبقة تغطي مسحوقاً

آخر، نتيجة للتوتر السطحي للسوائل). والتوتر السطحي يقاوم المزج.

✓ تأثير الشحنات الكهربائية: الأجسام الصلبة يمكن أن تكتسب شحنات كهربائية تتوضع على

السطح وخاصةً مع زيادة مساحة السطح. ولذلك نلاحظ كون آلات الطحن الصناعية موصولة

بالأرض بواسطة أسلاك كهربائية تقوم بتفريغ شحنات المواد المطحونة في الأرض.

ونميز حالتين:

- أجزاء تتعرض لنفس الضغوط والقوى فتكتسب شحنات متماثلة وبالتالي تتنافر (تقاوم المزج).
- أجزاء متباينة (مثلاً عدة مواد)، بعضها يمتلك شحنة موجبة وآخر يمتلك شحنة سالبة، فيمكن أن يحصل تجاذب (تساعد في عملية المزج).
- ✓ قوى فاندر فالس: وهي قوى ضعيفة تؤدي إلى التجاذب وهي لا تظهر إلا بين الأجزاء التي تبعد عن بعضها بمسافات قصيرة. قوى فاندر فالس تساعد في عملية المزج.

2. شكل الأجزاء:

الشكل الكروي أسهل مزجاً وأسهل فصلاً من الأشكال غير الكروية.

3. حجم الأجزاء:

كلما كان أصغر كان المزج أفضل أي أكثر تجانساً (وليس أسهل).

4. الوزن النوعي للمواد (الكثافة) :

عند مزج عدة مواد ذات كثافات مختلفة؛ فإن المادة ذات الكثافة الأعلى تميل للتوضع في الأسفل.

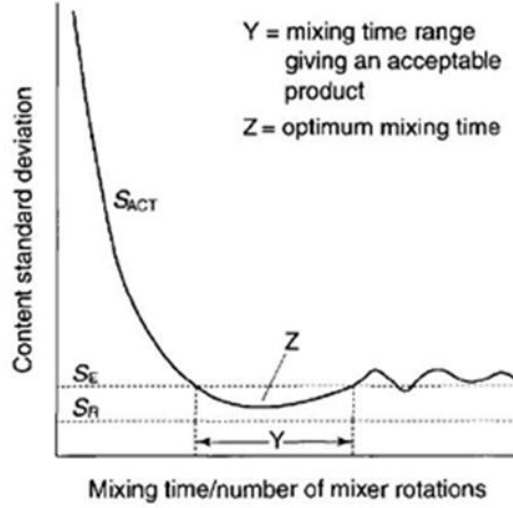
5. حدود حجم الأجزاء:

مثلاً وضعنا كرات كبيرة (أو أي مادة ذات أجزاء كبيرة) ضمن وعاء، سوف نجد أن هذه الأجزاء الكبيرة تترك فراغات فيما بينها مهما كان شكلها. يمكن ملء هذه الفراغات بأجزاء صغيرة، وذلك يؤدي إلى ازدياد الكثافة (حجم الوعاء ثابت، ومع إضافة الأجزاء الصغيرة تزداد الكتلة أو الوزن وبالتالي تزداد الكثافة) عادةً، عند مزج المساحيق، يتم وضع نسبة من الأجزاء الناعمة تبلغ حوالي 10%، وذلك لملء الفراغات الموجودة بين الأجزاء الكبيرة والاستفادة من حجم وسعة العبوة (فتحتوي مثلاً 100 غرام بدلاً من 90 غرام فقط).

6. زمن المزج:

له حدود معينة. في الشكل المجاور نلاحظ مع بداية زمن المزج، يكون الانحراف المعياري (Standard Deviation) كبيراً، وهو يشير إلى البعد عن التجانس، وكلما انخفض الانحراف المعياري يزداد التجانس وبعد زمن معين من المزج أو بعد عدد دورات معين للمازجة، يصل الانحراف المعياري إلى حدود مثلى أي تكون العينة متجانسة. والاستمرار في المزج بعد هذا الحد قد يؤدي إلى إعادة فصل المزيج المتجانس، ولذلك يكون لدينا زمن مفضل للمزج.

تأثير زمن المزج أو عدد دورات المازجات على تجانس المواد الممزوجة



طرق مزج المساحيق

1. الاستلواق Spatulation :

طريقة تعتمد على استخدام الملوِّق بعملية مزج المساحيق مع بعضها البعض. وذلك بوضع المساحيق على صفيحة زجاجية أو على صفيحة من الورق "المهم أن يكون سطح مستوي" ثم نقوم بتحريك الملوِّق خلال المساحيق وذلك على شكل رقم 8 وبالتالي نكون قد قمنا بعملية مزج المساحيق باستخدام الملوِّق.

سؤال: لماذا يكون المزج المتجانس ظاهراً للعيان (مرئي) عندما تكون المساحيق بألوان مختلفة؟

لأنه يتبين لدينا توزيع اللون في مكان دون آخر.

مثال: عند مزج مسحوق لونه أبيض مع مسحوق لونه زهري، ثم لاحظنا أنَّ اللون الزهري متركز في مكان واللون الأبيض في مكان آخر، ومنه نتأكد أن عملية المزج غير متجانسة، أما عندما نلاحظ أن المزيج قد أخذ لون واحد، فمنه نتأكد أن عملية المزج متجانسة ولكن هذه الطريقة لن تؤدي إلى تجانس تماماً 100% ، لذلك لا يمكن لعملية الاستلواق أن تُستخدَم لأجل مزج مساحيق حاوية على أدوية فعولة potent drugs ، لأنه بذلك لن نضمن بعملية الاستلواق مزج متجانس تماماً 100%

إذاً: نستخدم عملية الاستلواق spatulation من أجل مزج الأدوية غير الفعولة non potent drugs ، مثل الفيتامينات، مضادات الفطور.

2. المزج عن طريق المهك Trituration :

أولاً: نقوم بعملية سحق لكل مادة على حدى.

ثانياً: عند مزج المساحيق مع بعضها البعض ضمن الهاون، نقوم بعملية المهك، وهي تطبيق ضغط عالٍ على مزيج المساحيق والتحرك المستمر ضمن الهاون، وبهذا نكون قد قمنا بعملية مزج أخرى للمساحيق.

يُستخدَم المهك في عمليتي التفتيت والمزج إذا أردت تحضير مزيج دوائي دون الحاجة الماسّة للتفتيت، يُفضّل استخدام الهاون الزجاجي.

3. المزج عبر المناخل Sieving :

وهي وضع المسحوق ضمن مناخل ثم نقوم بهز المنخل. وهذه العملية تضمن مزج جيد للمساحيق بحيث يكون ناتج هذه العملية هو مساحيق خفيفة light fluffy وطيارة، لأننا خلال عملية النخل نسمح للهواء بالدخول بين جزيئات المسحوق.

لا نستخدم طريقة المزج عبر المناخل للأدوية الفعولة potent drugs لأنها لا تضمن توزّع متجانس لمزيج المساحيق مع بعضها البعض.

4. المزج عبر الحركات البهلوانية Trumbling :

وهي طريقة تقوم على وضع المواد مع بعضها البعض في "قطرميز بلاستيكي"، ومن ثمّ نقوم بتحريكه بشكل دوراني، مما يؤدي إلى مزج المساحيق. ولكن هذه الطريقة تُستخدَم على نطاق ضيق ضمن المخبر مثلاً، إلا أنه في المعمل سنستخدم آلات كبيرة ذات حركة دورانية نقوم بمزج المساحيق مع بعضها البعض. يستخدم المازج الكوكبي planetary mixer لمزج المواد الرطبة.

نذكر من أشكال المازجات الصناعية:



Rotating cube



Y- cone mixer



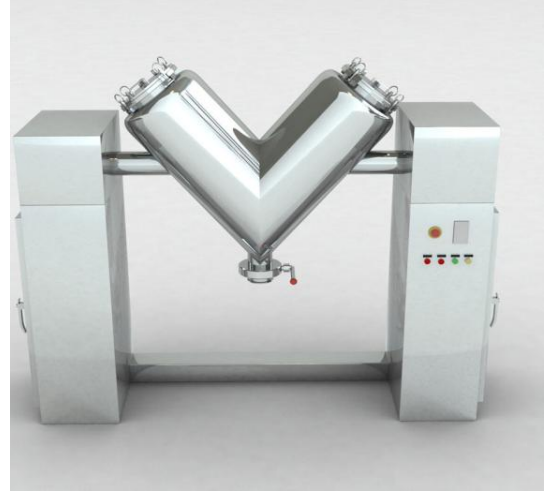
Oblique cone



Double cone



V-mixer



planetary mixer

انتهت المحاضرة