

EBLA PRIVATE UNIVERSITY

EPU

Faculty of Pharmacy



جامعة إبلا الخاصة

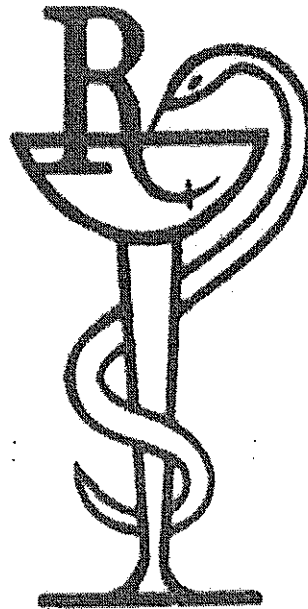
كلية الصيدلة - السنة الثانية

الفصل الدراسي الأول

علم الصيدلانيات 1- القسم النظري

Pharmaceutics 1

2013-2012



د. لُمي قلعية

علم الصيدلانيات Pharmaceutics

تعريف ومفاهيم أساسية

■ مقدمة Introduction:

◀ مقدمة عامة عن نشأة وتاريخ مهنة الصيدلة

تاريخ الطب والصيدلة قديم قدم وجود البشر على ظهر الأرض، ولا يمكننا أن نفرق بين تاريخ الطب وتاريخ الصيدلة لأنهما أشبه بتوأمين وضعهما بطن واحد. وقد بقي الطب والصيدلة مهنتين يقوم بهما شخص واحد فترة طويلة من الزمن، ولم تتفصل هاتان المهنتان وتبدأ إحداها بالتمايز عن الأخرى إلا نحو القرن الثامن الميلادي في عهد الدولة العباسية.

◀ متى تأسست أول صيدلية في التاريخ وأين ؟

تأسست أول صيدلية في التاريخ في مدينة بغداد سنة 754 م في عهد الخليفة أبي جعفر المنصور، وكان ذلك بداية ظهور مهنة الصيدلة وانفصالها عن الطب، وقد ساهم في تطويرها علماء عرب مشهورون كالرأزي والزهراني وابن سينا، حتى أنهم وضعوا منذ ذلك العصر ما يسمى بدساتير الأدوية (الأقربانيات). مثالها كتاب الأقربانين الكبير لسابور بن سهل الكوسج الذي توفي سنة 869م

وكان يعمل بموجب هذا الكتاب الصيادلة والعطارون. يشتمل هذا المؤلف على عشرين باباً ذكر فيها الأدوية مرتبة بحسب أشكالها الصيدلية وهي:

الأقراص - الحبوب - السفوفات - المعاجين - اللعوقات - الأشربة - المربيات - المطبوخات - الأكحال - الأدهان - المراهم - الضمادات - الحقن - الذرورات - أدوية الرعاف والقيء

كما وضع العرب منذ ذلك الحين أسس رقابة الأدوية

الخليفة المقتدر بالله العباسي يعين الطبيب سنان بن ثابت بن قره رئيساً للمحتسبة. يقوم هذا بامتحان الأطباء والجراحين والكحالين والصيادلة، كل حسب اختصاصه.

◀ تقدم العلوم الطبية والصيدلية في عصر النهضة

ساد في أوروبا خلال القرون الوسطى (395-1453) ركود فكري وعلمي كبيرين، وكان الرهبان يمارسون الطب والصيدلة ممزوجة بالتعاون والرقى.

وكان للحروب الصليبية تأثير كبير في انتشار العلوم العربية الإسلامية في أوروبا إذ كان الجنود يحملون معهم إلى أوطانهم بعض العقاقير والوصفات والمؤلفات التي صادفوها في البلاد العربية.

■ تعريف مهنة الصيدلة

تعد مهنة الصيدلة من المهن التي تلعب دوراً كبيراً في حياة المجتمع فهي المسؤولة عن تحضير الأدوية وتقديمها للجمهور.

تعرف مهنة الصيدلة بأنها علم وفن وتجارة فهي علم لأنها بحاجة إلى دراسة وفهم وتعتمد على انتقاء المواد الأولية وتقوم بتحليل ومراقبة الدواء والتعرف على خواصه وفعاليته بالاعتماد على أسس علمية تستمد أصولها من علوم تطبيقية أخرى كعلم النبات والكيمياء والفيزياء

أما الصيدلة بوصفها فن فهي تقوم بتحضير وتركيب الأدوية من العقاقير والمواد الأولية ومن ثم تقديمها بشكل مستحضرات جاهزة للاستعمال.

والصيدلة بوصفها تجارة تقوم بشراء المواد الأولية وبيع الأدوية للجمهور وذلك بالتعاون مع الطبيب.

❖ لفظ الصيدلة:

إن كلمة الصيدلة مشتقة أصلاً من كلمة الصيدنة وكلمة الصيدنة مشتقة من كلمة الجندن أو الجندل في الهندية وهي كلمة تعني خشب الصندل (عقار دوائي عطري) وقد تحولت لفظ الصيدنة والصيدناني مع الزمن فأصبحت صيدلة وصيدلاني.



قصة الثعبان كرمز للشفاء

أسطورة رومانية قديمة تدعي أن إله الشفاء (أسكليبيوس) ظهر على شكل ثعبان وشفى المرضى من الطاعون الذي اجتاح روما.

■ بعض التعاريف الهامة:

❖ تعريف المادة الدوائية - Drug Active Ingredient

تعرف المادة الدوائية بأنها كل مادة توصف وتُهيأ من أجل العلاج ، ويقصد بذلك إعادة الحالة الطبيعية لوظائف الأعضاء المريضة ، أو المساعدة على الشفاء أو الوقاية من حالة مرضية.

وهذه المادة إما أن تكون من أصل طبيعي (نباتي – حيواني – معدني) أو من أصل نصف صناعي (أي من أصل طبيعي وتعديل كيميائي) أو صناعي تصنع حيويًا أو كيميائيًا من المواد الأولية (كالأنسولين الذي يصنعه أحد أنواع الجراثيم).

❖ العلاج Treatment

هي الطرق المستخدمة لمعالجة الأمراض وتتضمن عدة تقنيات منها

- المعالجة النفسية
- المعالجة الفيزيائية (حركات رياضية مختلفة – تدليك – مساج ...)
- المعالجة الإشعاعية (كتعريض الخلايا السرطانية للإشعاعات لتخريبها والقضاء عليها)
- المعالجة بالجراحة : استئصال الأعضاء المريضة مثلاً
- المعالجة الكيميائية (العلاج بالأدوية)

❖ العقار

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

❖ السم Poison

السم هو مادة من خصائصها الفيزيولوجية أنها تحدث في العضوية السليمة اضطرابات فيزيولوجية قد تؤدي إلى الموت ، وقد يصبح الدواء سماً إذا أخذ بمقادير مرتفعة.

❖ الشكل الصيدلاني Pharmaceutical Form- Dosage Form

هو الشكل المركب من مادة دوائية أو أكثر والمخصص للاستعمال الداخلي كالشرابات أو الخارجي كالمراهم .

❖ المستحضر الصيدلاني

هو شكل صيدلاني جاهز ومغلف ومعد للاستعمال ومعبأ في عبوات يدون عليها اسم الدواء والمقادير الدوائية وطرق الاستعمال وعمر الدواء وتاريخ التصنيع وعمر الدواء واسم المصنع.

❖ تعريف علم الصيدلانيات Pharmaceutics

الصيدلانيات هو العلم الذي يعنى بتحويل المادة الدوائية من شكلها الأولي إلى شكل صيدلي جاهز للإعطاء للمريض عبر طرق مختلفة.

Pharmaceutics converts a drug into a dosage form

يُمرّ تحضير دواء جديد بعدة مراحل:

- 1- اكتشاف (Discovery) أو اصطناع مادة دوائية جديدة (Synthesis) (علم العقاقير – كيمياء العقاقير – الكيمياء الصيدلانية)
- 2- عزل و تنقية المادة (Isolation and Purification)
- 3- فحص تأثيرات المادة الدوائية (pharmacological effects) والتحقق من غياب مشاكلها السمية الخطرة (toxicological problems) (علم السموم – علم تأثير الأدوية)
- 4- صياغة وتحضير الشكل الصيدلي المناسب (علم الصيدلانيات)
- 5- دراسة التوافر الحيوي : معدل تحرر المادة الدوائية من الشكل الصيدلي – امتصاص المادة الفعالة – استقلالها – إطراحها (الصيدلة الحيوية)

يعتبر علم الصيدلانيات من أكثر العلوم الشاملة في علم الصيدلة ويتضمن

- 1- فهم مبادئ الكيمياء الفيزيائية Physical Pharmacy الضرورية من أجل تصميم أشكال صيدلانية جيدة

- 2- صياغة وتصميم الأشكال الصيدلانية Formulation and dosage form design

- 3- تصنيع هذه الأشكال الصيدلانية Manufacturing

- 4- معرفة كيفية تجنب واستبعاد التلوث بالأحياء الدقيقة Microorganisms في الأشكال الصيدلانية

Pharmaceutical Microbiology

- 5- دراسة مصير الشكل الصيدلي في الجسم Biopharmacy

- الأشكال الصيدلانية هي هي أنظمة لتوصيل الدواء إلى الجسم Drug Delivery Systems ، أو وسيلة لإعطاء أو إدخال الدواء إلى الجسم بشكل آمن وفعال وقابل للإعادة ومريح

Safe, effective, reproducible and convenient

نادرا ماتحتوي الأشكال الصيدلانية على الدواء لوحده فقط، ولكنها تحتاج لمواد مساعدة تدعى السواغات Excipients لتجعلها في شكل صيدلي ملائم، وهذه ما نشير إليه بالصياغة الصيدلانية

Pharmaceutical Formulation

❖ الصياغة Formulation

هي فن إضافة السواغات المناسبة إلى المادة الفعالة من أجل تحضير الشكل الصيدلي.

هناك 3 اعتبارات رئيسية في تصميم الأشكال الصيدلية

1- اعتبارات تتعلق بالخصائص الفيزيوكيميائية للمادة الفعالة نفسها

The physicochemical properties of the drug itself

2- اعتبارات الصيدلة الحيوية Biopharmaceutical consideration

(أي كيف يمكن لطريق إعطاء الشكل الصيدلي أن يؤثر على مدى ومعدل امتصاص الدواء من الجسم)

3- اعتبارات علاجية Therapeutic considerations

(الاعتبارات العلاجية للمرض الذي يحدد النموذج الأكثر ملاءمة للشكل الصيدلي، الطريق الأفضل للإعطاء، الفترة المناسبة للتطبيق وتكرارية جرعة الدواء).

- تعتبر الأشكال الصيدلية الصلبة كالمضغوظات والكبسولات من أكثر الأشكال الصيدلية استخداماً لذلك فإن عملية انحلال الدواء ضمن الجهاز الهضمي تعتبر من أهم المراحل لكي يكون الدواء مؤثراً في الجسم لذلك فمن المهم أن يكون الصيدلي على علم بخصائص الانحلال لهذه المادة وبخصائص المحلول الناتج.

- تتعلق التأثيرات الدوائية لأي دواء بتركيز الدواء في مواقع التأثير وتضم كلاً من التأثيرات غير المرغوبة toxic effects والتأثيرات العلاجية therapeutic effects

- إن هدف المعالجة الدوائية الناجحة هو إيصال جزيئات الدواء بالتركيز المناسب إلى المكان المناسب للحصول على الفائدة العلاجية العظمى مع أقل آثار سلبية ممكنة

Maximum therapeutic benefit with minimum toxicity

- تصمم بعض الأشكال الصيدلية لإعطاء تأثير موضعي للدواء local effect فقط على الجلد أو الأغشية المخاطية كتلك التي في العين، الأنف، المعدة، المستقيم، المهبل أو المجرى التنفسي.

يجب أن يكون الامتصاص الجهازى من صيغ كهذه معدوماً أو في حدوده الدنيا.

وتصمم أشكال صيدلية أخرى لإعطاء تأثير جهازى للدواء systemic effect وذلك من خلال امتصاص الدواء إلى المجرى الدموي من الجهاز الهضمي Gastrointestinal tract أو عبر الجلد through the skin أو من الأغشية المخاطية في مواقع مختلفة من الجسم.

❖ دساتير الأدوية Pharmacopeias

لقد جاء مصطلح دستور الأدوية pharmacopeia من الكلمة اليونانية pharmacon بمعنى دواء أو عقار، وكلمة poiein بمعنى يصنع make ويدل دمجها على أي وصفة أو صيغة formula أو أي معايير مطلوبة لصنع أو تحضير الدواء.

لقد صدر دستور الأدوية الأمريكي الأول عام 1820 باللغتين الإنكليزية واللاتينية وتقرر تحديثه في البداية كل عشر سنوات ثم في عام 1940 تقرر تنقيحه كل 5 سنوات.

شمل دستور الأدوية الأمريكي الأدوية ذات النفع العلاجي المثبت فقط والعديد من الأدوية والصيغ الصيدلانية التي كانت مستخدمة من قبل المهن الطبية لم تجد قبولا في الطبقات الأولى من دستور الأدوية الأمريكي. لذلك قام بعض الصيادلة بإعداد كتيب وصفات formulary يحتوي على العديد من الأدوية والصيغ المشهورة التي لم يسمح بإدراجها في دستور الأدوية وسمي هذا الكتيب National Formulary (NF) وكان ينقح بداية كل 10 سنوات ثم مثل دستور الأدوية الأمريكي كل 5 سنوات.

ثم تم دمج دستور الأدوية الأمريكي مع كتيب الوصفات الوطني في كتاب واحد وصدر رسميا أول كتاب موحد عام 1980.

طرق إعطاء الدواء Routes of Drug Administration

يمكن أن يقدم الدواء إلى الجسم عبر طرق مختلفة وباستخدام أشكال صيدلانية مختلفة. أحد أهم الاعتبارات في تصميم الأشكال الصيدلانية dosage form design هي تأثير الدواء المرغوب به وهل يطلب منه تأثير موضعي local effect أو تأثير جهازى systemic effect . يمكن الحصول على تأثيرات موضعية مثلاً باستخدام الطريق العيني، الأنفي أو الجلدي. ينتج التأثير الجهازى من دخول المادة الدوائية إلى الدورة الدموية ونقلها إلى مكان التأثير. من أجل الحصول على تأثير جهازى يمكن تطبيق الدواء مباشرة في الوريد intravenous injection أو يمكن أن يمتص الدواء إلى الدورة الدموية بعد تطبيقه بالطريق الفموي أو بطرق أخرى (عبر الجلد مثلاً).

❖ الطريق الفموي Oral Route

يعد الطريق الفموي (عبر الفم per oral) الطريق الأكثر شيوعاً لإعطاء الأدوية عموماً لأنه:

- مريح وملئم لمعظم المرضى
- آمن وقابل للتطبيق بسهولة
- مناسب بالنسبة للعديد من الأدوية

■ سلبيات الطريق الفموي

- تأخر نسبي في بدء التأثير slow drug response (بالمقارنة مع الطريق الوريدي مثلاً)
- احتمال حدوث امتصاص غير منتظم (بسبب الطعام مثلاً) chance of irregular absorption of drugs
- تخرب بعض المواد بالافرازات المعدية أو المعوية أو في الكبد
- شكل غير مناسب في حالة المرضى الغائبين عن الوعي أو الذين يعانون من الإقياء Vomiting وكذلك المصابين بسوء الامتصاص الهضمي

معظم الأدوية المعطاة بالطريق الفموي تعطي تأثيراً جهازياً (systemic effect) بعد امتصاصها عبر أغشية الجهاز الهضمي وأحياناً يكون الغاية منها هو إحداث تأثير موضعي (local effect) كالأقراص

الحاوية على مضادات حموضة ذات التأثير الموضعي في المعدة مثل أقراص المالكس (أقراص مضغ Chewable tablets).

أهم الأشكال الصيدلانية المطبقة عبر الفم: المضغوطات - الكبسولات - المحاليل - المعلقات

❖ الأشكال الصيدلانية المطبقة على مخاطية الفم

أحياناً يتم امتصاص الدواء من الغشاء المخاطي للفم نفسه أو يؤثر الدواء موضعياً في الفم.

يمكن أن نصنف الأشكال الصيدلانية المطبقة ضمن مخاطية التجويف الفموي إلى قسمين:

1- أشكال تعطى تأثيراً جهازياً

أمثلة:

- الأشكال التي تعطى تحت اللسان **sublingual route** حيث يتم امتصاص الدواء عبر الغشاء المخاطي المبطن لأرضية الفم لإحداث التأثير الجهازى.
- الأقراص التي تلتصق على باطن الخد **buccal tablets** حيث يتم امتصاص الدواء عبر الغشاء المخاطي المبطن للخد.
- إن امتصاص الدواء عن طريق مخاطية الفم أوتحت اللسان مناسب للتغلب على بعض مشاكل الإعطاء عبر الفم.
- إن **التروية الدموية** لجوف الفم غزيرة ويتم امتصاص الأدوية بشكل جيد وسريع إلى الدوران الجهازى دون المرور بالكبد وبالتالي يمكن تجنب التخرب الذي يحدثه الكبد، ويعد هذا الطريق مناسباً أحياناً للمرضى فاقدى الوعي، وأيضاً عندما نريد تأثيراً دوائياً سريعاً، كما في حالة الذبحة الصدرية (تعطى أقراص النيتروجليسيرين **nitroglycerin** تحت اللسان).
- أقراص مص حاوية على مواد تمتص جهازياً (مثل الفيتامينات)

2- أشكال تعطى تأثيراً موضعياً

مثل الغرغر والغسولات الفموية **Gargles and mouthwashes**

أقراص المص الحاوية على المطهرات والمسكنات والمنكهات لعلاج الآفات المتوضعة في الفم.

❖ طريق المستقيم **Rectal route**

يعد طريق المستقيم مناسباً للأدوية التي تسبب تخريشاً أو تهيجاً هضمية، أو التي تتخرب بالعصارات الهاضمة وكذلك للمرضى فاقدى الوعي أو في حالة الإقياء وكذلك للأطفال الصغار.

• السلبيات:

- امتصاص بطيء وغير منتظم
- صعوبة تخزين وتصنيع هذا الشكل الصيدلي أحياناً.
- غير مناسب في بعض الحالات مثل الاسهال
- عدم تقبل بعض المرضى لهذا الشكل الصيدلي

يمكن أن يستخدم هذا الطريق من أجل التأثير الموضعي *ألم – حكة وخاصةً في حالة البواسير*
(الأدوية المستخدمة في التطبيق الموضعي تكون غالباً: مطهرات – مخدرات موضعية – مواد مضادة
للالتهاب – بعض المليينات وغيرها)
أو يستخدم طريق المستقيم من أجل التأثير الجهازى (تسكين الألم – خفض الحرارة) .

عموماً تمتص الأدوية المعطاة عبر المستقيم بشكل رئيسي إلى الدوران الجهازى من غير المرور إلى
الكبد (في حال حدث امتصاص للمادة الدوائية من بداية المستقيم فلن يحدث مرور كبدي أول).
أمثلة عن أشكال صيدلية تعطى عن طريق الشرج:
التحاميل Suppositories – المراهم Ointments – محاليل Solutions وغيرها

❖ طريق المهبل Vaginal route

يستخدم هذا الطريق بشكل أساسي للحصول على تأثير موضعي (معالجة الإصابات الفطرية مثلاً) وأحياناً
يستخدم هذا الطريق من أجل التأثيرات الجهازية.
تتميز الأدوية المطبقة بهذا الطريق بتوافر حيوي عالي لأنها لا تمر عبر الكبد.
• من أمثلة الأشكال الصيدلية المطبقة بالطريق المهبل:
التحاميل (البیوض) المهبلية – المحاليل – البخاخات – المراهم – الكريمات ...

❖ الطريق التنفسي أو الاستنشاقى Inhalation route

يمكن من خلال الطريق التنفسي أن نحصل على تأثير موضعي في الرئة أو تأثير جهازى.
إن التدفق الدموي الغزير عبر الرئتين والمساحة السطحية الكبيرة للأنساخ الرئوية يوفران امتصاصاً
سريعاً للأدوية إلى الدوران العام.
الغازات المخدرة والسوائل الطيارة والأدوية التي يمكن أن تتوزع في حلالات هوائية Aerosols تعطى
عن طريق الاستنشاق.

❖ الطريق الجلدي Dermal route

الغاية الأساسية من هذا الطريق هي الحصول على تأثير موضعي غالباً (المطهرات – المضادات الفطرية – المرطبات ...).

وأحياناً يمكن الحصول على تأثير جهازى حيث يمكن للأدوية المطبقة على سطح الجلد أن تمتص ببطء إلى الدوران الجهازى مثل اللصاقات الجلدية Transdermal patches حيث يعد هذا الطريق مفيداً للأدوية ذات فترة التأثير القصيرة وبشكل خاص تلك التي تستقلب في الكبد (لا يحدث مرور كبدي أول) و يؤمن هذا الطريق تركيزاً مستمراً للدواء في الدوران.

❖ الطريق الحقني Parenteral route

Para إلى جنب
enteron أمعاء

يمكن للأدوية أن تعطى مباشرة إلى الدوران الجهازى بحقنها وريدياً (IV) Intravenous (الحجوم الصغيرة). أما الحجوم الكبيرة فتعطى بشكل تسريب بطيء Infusion -
يجنب هذا الطريق الدواء العديد من الأغشية الحيوية التي قد تؤخر الامتصاص.

كما أن هناك طرق أخرى للحقن مثل: الحقن العضلي (IM) Intramuscular route الحقن تحت الجلد (SC) Subcutaneous route (الامتصاص أبطأ وحجم المحلول المحقون أقل بالمقارنة مع الحقن العضلي) ، كما ظان هناك طرق أخرى للحقن سيتم التعرف إليها لاحقاً.

✓ محاسن المحضرات الزرقية

- 1- يمكن الحصول على تأثير دوائى مباشر وسريع
- 2- يمكن الحصول على تأثيرات دوائية في منطقة محددة من العضوية
- 3- يمكن الحصول على تأثير دوائى مطول
- 2- تفيد هذه المحضرات عند تعذر إعطاء الدواء عن طريق الفم
- 3- تفيد عندما يراد الحصول على عيار دقيق في الدم أو التأكد أن امتصاص الدواء يكون كاملاً
- 4- بما أن عمليات الحقن لا تتم إلا بأيدي أشخاص مدربين، نضمن بذلك أن الدواء يؤخذ بدقة وانتظام.
- 5- من خلال محاليل التلقين الوريدي يمكن أن نعوض الخسارة الكبيرة للدم أو نغذي الجسم لفترات طويلة
- 6- نحتاج لجرعات أقل

✓ مساوئ المحضرات الزرقية

- الكلفة المرتفعة لهذا الشكل
- خطر السمية النسيجية في موضع الحقن بسبب التهيج الناتج عن بعض المواد
- صعوبة تلافي الخطأ فيما لو حصل
- الألم الحقيقي أو النفسي عند الحقن
- صعوبة تكرار الجرعة في اليوم الواحد أو لعدة أيام بسبب ضرورة مراجعة المريض لأخصائي الحقن.

❖ الطريق العيني، الأنفي والأذني

Ocular, Nasal and Otic Routes of Administration

يستعمل الطريق العيني عادةً للحصول على تأثير موضعي (لكن يحدث تأثير جهازى ناتج عن امتصاص جهازى غير مرغوب به للدواء).

يمكن للغشاء المخاطي الأنفي nasal mucosa أن يستعمل لإحداث تأثيرات موضعية أو جهازية.

تطبق الأدوية في الأذن لإحداث تأثيرات موضعية (إزالة الصملاخ المتجمع مثلاً).

أهم الأشكال الصيدلانية المطبقة: المحاليل - المعلقات - المراهم

رحلة الدواء The New Drug Approval Process

مصادر الأدوية الجديدة Sources of new Drugs

قد تكتشف الأدوية الجديدة من مصادر طبيعية متنوعة (عن طريق الصدفة مثلاً) أو يتم تصنيعها في المختبر.

1- الأدوية الطبيعية أو ذات المنشأ الطبيعي

وهي الأدوية ذات المنشأ النباتي أو الحيواني أو المعدني والتي خضعت لعدة عمليات صيدلانية كالتنقية من الشوائب والتجفيف والتجربة والنخل وغيرها وتكون موجودة أصلاً في الطبيعة.

❖ الأدوية ذات المنشأ النباتي

شكلت المواد النباتية عبر التاريخ ذخيرة للأدوية، ومع ذلك فإن جزءاً يسيراً من قرابة 270 ألف نبات معروف حتى الآن تمت دراستها لمعرفة فعاليتها الطبية وذلك بناءً على سمعتها الشعبية أو استعمالها في الطب الشعبي.

مثال: المادة الكيميائية ريزيربين Reserpine وهي دواء مهدئ وخافض لضغط الدم، تم عزلها من العلاج الشعبي المسمى Rauwolfia serpentina

بعد عزل مكونات النبات الطبيعية الفعالة والتعرف على تركيبها يقوم علماء الكيمياء العضوية بتصنيعها مجدداً في المختبر بإجراء تغييرات على صيغتها لتعديل بنية الجزيء الكيميائي، ويطلق على الأدوية الناتجة اسم الأدوية نصف الصناعية Semisynthetic Drugs وقد يكون لهذه الأدوية فعالية دوائية تختلف قليلاً أو جذرياً عن المادة الأم حسب طبيعة ومدى التعديل الكيميائي.

❖ الأدوية ذات المنشأ الحيواني

أمثلة: المواد الهرمونية مثل خلاصة الدرقية والانسولين وهرمون الغدة النخامية التي تؤخذ من الغدد الصماء للماشية كالأغنام والخنازير.
كما أن بول الأفراس الحوامل هو مصدر غني للإستروجينات (الأوستراديول الذي يعطى للنساء في سن اليأس).

2- الأدوية الصناعية

هي الأدوية التي يتم تصنيعها بطرق كيميائية أو حيوية.

لا يحتاج الحصول عليها إلى وقت طويل نظراً لطرق التصنيع الآلي السريع.

- نشهد اليوم حقبة جديدة في تطوير المنتجات الصيدلانية بواسطة الهندسة الوراثية genetic engineering والتلاعب بإنتاج الحمض النووي DNA المعروف بسلسلة الحياة، إذ يتم غرس المادة الوراثية من نوع أحيائي أعلى مثل الإنسان إلى خلية بكتيرية أدنى وهذا ما يسمى بوصل (تضفير) الجينات والذي بإمكانه أن يحرض كائناً حياً متدنياً على صنع البروتينات التي لم يكن باستطاعته صناعتها دون ذلك ويتم إنتاج الأنسولين البشري وهرمون النمو بهذه الطريقة.

مميزات الدواء المثالي

- يجب أن يعطي التأثير المرغوب فيه بالتحديد
- يمكن إعطاؤه عبر طريق مرغوب فيه (عن طريق الفم عموماً) وبأدنى جرعة كماً وتكراراً
- أن يكون له زمن بدء تأثير ومدة تأثير مناسبين
- ليس له آثار جانبية
- بعد أن يعطي تأثيره يتم إفراغه بالكامل من الجسم
- يتم إنتاجه بسهولة وبتكلفة منخفضة
- أن يكون أنيقاً من الناحية الصيدلانية ويتميز بالثبات من الناحية الفيزيائية والكيميائية تحت الظروف المختلفة للاستعمال والتخزين (فتح العبوة أكثر من مرة، التخزين في البراد).

لا بد من إجراء عمليات البحث والتطوير لإنتاج أدوية جديدة تتميز بالأمان safety والفعالية efficacy وهذه التجارب البحثية تعتبر مكلفة - تستنزف الوقت وتعتبر مجازفة اقتصادية. هناك آلاف المستحضرات التي تفحص سنوياً وعمليات البحث والتطوير لكل مستحضر دوائي تكلف أكثر من 800 مليون دولار .

هناك هيئة معروفة جداً تسمى FDA هيئة الأغذية والأدوية:

F: Food

D: Drug

A: Administration

تتابع هذه الهيئة عملية تطور الدواء في الولايات المتحدة الأمريكية

- تم إنشاء هذه المنظمة عام 1938 بعد حدوث عدة وفيات بمستحضر يحوي السلفانيل أميد (مضاد حيوي)، حيث تبين أن هذا الدواء قد تم حله بواسطة ال Diethylene glycol وهو مادة سامة جداً مما تسبب بوفيات عديدة (استخدم هذا المحل لتحسين انحلالية المادة الدوائية).
- لم تتحول هذه الهيئة إلى منظمة رسمية إلا بعد حدوث مأساة أخرى :
- عام 1960 حدثت مأساة الثاليدوميد Thalidomide وهو مهدئ ومسكن كان يباع من غير وصفة طبية في أوروبا وعندما تم تطبيق هذا الدواء على الأمهات الحوامل تسبب بحدوث داء الفقمة Phocomelia (عدم اكتمال نمو الأطراف). ومن هنا انطلقت هذه المنظمة في عملها الذي يقوم على تنظيم تطور أي دواء جديد والإشراف على مراحل هذا التطور.
- تتألف هذه المنظمة من الصيادلة – الأطباء – علماء الأدوية – كيميائيين – علماء إحصاء وغيرهم.

تقسم مرحلة تطور الدواء إلى:

1- اختبارات قبل سريرية Precinical Testing

اختيار المواد الدوائية وتجريبها على الحيوان

2- الدراسات السريرية Clinical Testing

تطبيق المواد الدوائية الجديدة على الانسان

1- اختبارات ما قبل سريرية Preclinical Testing

تتم الدراسات باستخدام الأنسجة المعزولة للحيوان ومن ثم تطبق الدراسات على الحيوان بأكمله، ثم باستخدام نماذج حيوانية للمرض البشري الذي يعتبر الدواء مرشحاً لعلاج.

تتم الاختبارات على الحيوانات الصغيرة (الفأر والجرذ والأرنب مثلاً) لعدة أسباب: سهولة وكثرة توفر هذه الحيوانات مما يقلل التكلفة، وكمية الدواء القليلة التي تحتاجها الدراسة وسهولة إعطاء الدواء بطرق مختلفة (الفم، داخل الوريد، استنشاق).

وقد تم تحديد أنواع حيوانية معينة على أنها الأفضل لدراسات معينة على الأعضاء مثل:

الكلب والجرذ لدراسة ضغط الدم المرتفع

الكلب وخنزير غينيا لدراسة التأثيرات التنفسية

الكلب لدراسة الفعالية المدرة للبول

الأرنب لتخثر الدم

الفأر والجرذ لدراسات الجهاز العصبي المركزي

يجب أن تخضع المواد الدوائية للعديد من الاختبارات لتقييم صلاحيتها كمادة علاجية مفيدة، إذ يجب الحصول على معلومات عن كيفية امتصاص الدواء وتوزيعه في أنحاء الجسم وتخزينه واستقلابه وإطراحه

ADME
Absorption
Distribution
Metabolism
Excretion

وهذا ما يسمى بآليات حركية الدواء في الجسم **Pharmacokinetics** (أي كيف يؤثر الجسم على الدواء).

تجرى سلسلة من الدراسات على الحيوانات بشأن امتصاص الدواء وتوزيعه واستقلابه وإطراحه **ADME** وذلك لتقدير:

- مدى وسرعة امتصاص الدواء عبر طرق الإعطاء المختلفة
- معدل توزع الدواء في الجسم
- سرعة وآلية استقلاب الدواء في الجسم، والتأثير الدوائي للمستقلبات
- غطراح الدواء من الجسم، وسرعة وطريق الإطراح

يتم إجراء دراسات الحركية الدوائية (**ADME**) بجمع عينات من الدم والبول والبراز وفق مخطط زمني وتحليلها، وعن طريق فحص أنسجة الحيوان وأعضائه عند تشريح جثته.

كما تجرى دراسات لتحديد وجود الدواء أو مستقلباته في حليب الحيوانات المرضعة، وكذلك مقدرة الدواء على اجتياز الحاجز المشيمي **placental barrier** والوصول إلى دم الجنين، وأخيراً الاحتباس طويل الأمد للدواء أو للمستقلبات في الجسم.

يتم أحياناً حقن الحيوان بدواء مرتبط بعنصر مشع وتتبع أثره في فضلات الحيوان، أو قتل الحيوان وفحص أعضائه (الدماغ، الجنين، غدد الحليب،...) لمعرفة الأماكن التي يصلها الدواء

كما يجب معرفة كيف يؤثر الدواء على خلايا الجسم والأنسجة والأعضاء ويسمى هذا العلم : **Pharmacodynamics**

يستخدم عادةً في الدراسات الدوائية والسمية نوعان أو أكثر من الحيوانات وتدرس الأدوية عند مستويات جرعات مختلفة لتقدير التأثير **Effect** والفاعلية **Potency** والسمية **Toxicity**

في حال تبين وجود مشاكل في الامتصاص وسمية كبيرة يلجأ العلماء إلى تغيير البنية الكيميائية.

السمية Toxicity

يصعب التنبؤ بأمان الدواء عند البشر من خلال النتائج الحاصلة من تطبيقه على الحيوانات بسبب اختلاف الأنواع والفوارق المناعية والتفاعلات الشخصية غير القابلة للاستدلال عليها لدى الحيوانات مثل الصداع. وبالرغم من ذلك فإنه كلما زاد عدد الأنواع الحيوانية المختبرة والتي تظهر لديها آثار سامة كلما زاد احتمال ظهور هذه الآثار لدى البشر.

في برنامج تطوير الدواء تجرى دراسات تقييم أمان الدواء (DSE) Drug Safety Evaluation أو دراسات السمية وذلك لتحديد:

- ❖ قدرة الدواء على إحداث السمية بالاستعمالين قصير أو طويل الأمد
- ❖ قدرة الدواء السامة المحتملة لأحد الأعضاء بالتحديد
- ❖ موقع ودرجة السمية
- ❖ علاقة الجرعة بالاستجابة للجرعات المنخفضة والمتوسطة والعالية على مدار فترة زمنية معينة
- ❖ السمية الجنسية gender toxicity (من حيث الذكورة والأنوثة)
- ❖ السمية الماسخة أو المشوهة teratogenic toxicity
- ❖ قدرة الدواء المسرطنة carcinogenic
- ❖ السمية الوراثية المحتملة genotoxicity (إحداث طفرة جينية).

دراسات تركيبية (صيغة) الدواء Formulation Studies

عندما يتم التحقق من الفاعلية البيولوجية للدواء المدروس، تتم دراسة خواصه الفيزيوكيميائية (كالشكل الفيزيائي والانحلالية والثبات) التي تؤثر على صيغته النهائية Formulation وهذا هو مجال عمل الصيدلانيات Pharmaceutics الذي يسعى إلى تطوير مستحضرات أولية للدواء لاستخدامها في التجارب السريرية البشرية، وخلال سير هذه التجارب يخضع الشكل الصيدلي لمزيد من التطوير حتى الوصول إلى الشكل النهائي والصيغة المثلى.

2- الدراسات السريرية Clinical Testing

تتضمن تطبيق الدواء على الانسان

تشمل هذه المرحلة من تطور الدواء 4 أطوار أساسية:

■ الطور الأول Phase 1

يتم تطبيق الدواء على متطوعين أصحاء يختلف عددهم باختلاف الدواء ويتراوح عادةً بين 20 و 80 شخص.

وفي بعض الحالات الخطيرة مثل السرطان أو مرض الإيدز AIDS يمكن مشاركة بعض الناس المرضى أيضاً.

تكون جرعة الدواء البدئية قليلة (عشر أعلى جرعة غير مؤثرة لدى الحيوانات) إذا تم تحمل الجرعة الأولى بشكل جيد تستكمل الدراسة بإعطاء جرعات أكبر بصورة متزايدة ورصد تأثيرات الدواء.

تحدد أعلى جرعة يتحملها الانسان من غير تأثيرات جانبية إذا المرحلة الأولى تركز على أمان الدواء

■ الطور الثاني Phase 2

يتم تطبيق الدواء على عدد أكبر من الناس (100 - 300) بحيث يعاني الناس من المرض الذي من المفروض أن يعالجه الدواء الجديد. تركز هذه المرحلة على فعالية الدواء.

تتم مراقبة كل مريض على حدة من حيث ظهور تأثيرات الدواء لتحديد أدنى جرعة مؤثرة minimum effective dose بعد ذلك تتم زيادة الجرعة إلى المستوى الذي تظهر فيه على المريض آثار سئية أو غير محتملة وذلك لتحديد أدنى جرعة سامة minimum toxic dose. كلما زاد المجال بين جرعة الدواء الدنيا المؤثرة والجرعة الدنيا السامة التي تسبب آثاراً جانبية شديدة كلما زاد هامش أمان الدواء وهذا ما يشار إليه بالدليل العلاجي للدواء Therapeutic Index (TI).

تعرف الجرعة المؤثرة للدواء (ED₅₀) بأنها كمية الدواء التي تحدث استجابة عند 50% من الأشخاص الخاضعين للتجربة (100 مريض سكري مثلاً)

وتعرف الجرعة السامة للدواء (TD₅₀) بأنها كمية الدواء التي تحدث تأثيرات ضارة شديدة عند 50% من الأشخاص الخاضعين للتجربة.

يعبر عن العلاقة بين التأثيرات المرغوبة وغير المرغوبة للدواء بالدليل العلاجي TI ويعرف بأنه النسبة بين الجرعة السامة والجرعة المؤثرة للدواء، ويعتبر دليلاً عاماً لهامش أمان الدواء.

$$TI = \frac{TD 50}{ED 50}$$

■ الطور الثالث Phase 3

يستعمل عدد أكبر من المرضى (1000-3000) ويتم مراقبة الفعالية والآثار الجانبية في المشفى والعيادات. يتم في هذا الطور إجراء تجارب ذات شاهد أي مقارنة تأثيرات الدواء بتأثيرات دواء آخر.

قد يكون الدواء الثاني فعالاً وذا نتائج معروفة مسبقاً شاهد إيجابي (positive control) كدواء معياري يقارن الدواء الجديد به.

وقد يكون غير فعال Placebo (شاهد سلبي negative control) وذلك لإلغاء التأثير النفسي في المعالجة والتأكد من أن الاستجابة الحاصلة مقتصرة على الدواء فقط، ويطلق على هذا النوع من الدراسات اسم الدراسات المعماة (blind studies) ولها نوعان:

دراسات مفردة التعمية (single blind) تخفى فيها طبيعة الدواء على المريض.

دراسات مزدوجة التعمية (double blind) تخفى فيها طبيعة الدواء على المريض وعلى الطبيب كذلك.

عند تحضير أشكال صيدلية للدراسات المعماة فإن كل الأشكال للدواء المدروس أو الدواء غير الفعال placebo أو الدواء المقارن يجب أن تكون غير قابلة للتمييز عن بعضها البعض مما يتطلب تحضيرها بنفس الشكل والحجم واللون والنكهة والملمس ..

العلاج بالدواء الغفل Placebo

الدواء الغفل هو عبارة عن شكل صيدلاني : مضغوطة – كبسولة – شراب .. لا يحتوي على مادة دوائية فعالة وإنما فقط على السواغات حيث يطبق على المريض أثناء طور الدراسات السريرية للدواء لدراسة الأثر النفسي للدواء على المريض.

أصل كلمة Placebo

تعني هذه الكلمة I will please أي سوف أحسن

• النظريات العلمية التي حاولت تفسير البلاسيبو

1- نظرية الإدراك

هناك علاقة قوية ما بين الاعتقاد الحقيقي والعلاج بالبلاسيبو

2- نظرية التكيف

مثال: الكلب الذي كان يستجيب لقرع الجرس!

إن جسم الانسان يعتاد على إحداث استجابة معينة عند تناول دواء فعال وتستمر الاستجابة *لحد معين* في حال تناول الإنسان البلاسيبو بدل الدواء الفعلي.

الصيدلية الداخلية هي السر!

يقوم الجسم بإفراز الأندورفين وهو مسكن ألم طبيعي، أحياناً يحدث الدواء الغفل على إفراز هذه المواد داخلياً مما يؤدي إلى تحسن ملحوظ لدى المريض.

• العوامل المؤثرة في فعالية البلاسيبو

أ- العوامل المتعلقة بالدواء نفسه

1- اللون: يمكن أن يؤثر اللون في الاستجابة الحاصلة للأشخاص فكل لون يرمز إلى شيء معين

2- العدد والكمية: إن عدد حبوب البلاسيبو قد تسبب تحسناً سريراً ملحوظاً

3- العلامة التجارية

4- نوع الشكل الصيدلي المستخدم

5- السعر المرتفع

ب- العوامل المتعلقة بالمريض

• التأثيرات الثقافية

• التقييم الذاتي للصحة: فهناك علاقة ما بين الأمل والعيش الطويل

- الإيمان: من المفيد تكرار عبارات التوكيد
- علاقة الطبيب مع المريض

علاجات أخرى تتضمن في مفهومها البلاسيبو:

✓ التصور الذهني

هناك اتصال ما بين الجسد والعقل

يمكن أن نمارس التخيل العقلي للتأثير بشكل إيجابي على الجسد

✓ الإيحاء

هو سلوك يستهدف وضع شيء ما في تصور ذهن وعقل أحد الأشخاص

✓ طريقة الشكر

عندما يصاب الانسان بمرض ما ومن خلال تكراره لكلمة الشكر على النعم الكثيرة مرات ومرات سيصل

إلى عقله وقلبه نقطة الرضى

✓ طريقة العلاج بالألوان

✓ العلاج بالصوت

- إذاً يتم في الطور الثالث استكمال جمع المعلومات عن فعالية الدواء وأمانه، وفي نهاية هذا الطور

يمكن للشركة أن تحصل على ترخيص بإنتاج الدواء وطرحه في الأسواق.

■ الطور الرابع Phase 4

بعد الحصول على الترخيص يعطى للدواء اسما تجاريا، وأثناء التسويق تستمر مراقبة الدواء

(يمكن أن تستمر حتى عشر سنوات) حيث تتم مراقبة القيمة العلاجية والآثار الجانبية الجديدة.

ملاحظة: من كل عشرة آلاف دواء مدروس ينجح واحد فقط في الوصول إلى السوق !

تصميم الأشكال الصيدلانية ونظم إيتاء الدواء Drug Dosage Form and Drug Delivery System Design

من النادر أن تطبق المادة الدوائية لوحدها. غالباً ما يتم إدخالها إلى صيغة صيدلانية Formula مع مادة غير دوائية أو أكثر تبدي العديد من الوظائف الصيدلانية. إن عملية انتقاء هذه المواد غير الدوائية (المسماة السواغات Excipients) تنتج أشكالاً صيدلانية مختلفة different dosage forms .

هذه السواغات قد تزيد انحلالية المادة الفعالة أو قد تعلقها أو تزيد من لزوجة الشكل الصيدلاني أو تمددها أو تلونها أو تطعمها أو تزيد ثباتيتها وتحولها بذلك إلى شكل صيدلي فعال وثابت وآمن وقابل للتطبيق.

يمتاز كل شكل صيدلي بخصائص فريدة فيما يتعلق بالخصائص الفيزيوكيميائية والخصائص الصيدلانية. المجال الذي يهتم بالصياغة Formulation والصناعة Manufacturing والثباتية Stability وفعالية الأشكال الصيدلانية يسمى علم الصيدلانيات Pharmaceutics .

من أجل تصميم الأشكال الصيدلانية يجب أخذ عدة أمور بعين الاعتبار:

❖ الخصائص الفيزيائية والكيميائية والحيوية لكل من المادة الدوائية والسواغات.

❖ عدم تنافر المادة الفعالة مع أي مكون آخر للشكل الصيدلاني

وهذه الاعتبارات هامة كي نحصل بالنهاية على شكل صيدلي ثابت وفعال وأنيق وسهل التطبيق وآمن. يجب بعدها أن يصنع هذا الشكل الصيدلاني بطرق مناسبة مع القيام برقابة الجودة quality control ويعبأ بعدها في أوعية مناسبة تحفظ على ثباتية الشكل الصيدلاني.

من الأمور الهامة بعد التصنيع والتعبئة أن يعنون هذا المستحضر labeling بكتابة أهم المعلومات (الاسم العلمي – الاسم التجاري – التخزين).

◀ الحاجة إلى الشكل الصيدلاني The Need for Dosage Forms

هناك أسباب عديدة تجعل من تحويل المادة الدوائية active ingredient إلى شكل صيدلي dosage form أمر ضروري ومن هذه الأسباب:

❖ حماية المادة الدوائية من التآكل بتأثير الأكسجين الجوي أو الرطوبة humidity (مثال: مضغوظات ملبسة coated tablets)

- ❖ حماية المادة من التأثير المخرب لحموضة المعدة بعد التناول عبر الفم (المضغوطات الملبسة معويًا)
- ❖ تقنيع الطعم غير المستحب (المر-المالح..) أو الروائح غير المستحبة (مثال : الكبسولات – الشرابات المطعمة)
- ❖ إمكانية تقديم المواد الدوائية غير المنحلة أو غير الثابتة بشكل سائل (المعلقات)
- ❖ تأمين فعل دوائي مراقب من حيث السرعة (المضغوطات معدلة التحرر مثلاً)
- ❖ إمكانية إدخال المادة الدوائية إلى إحدى فتحات الجسم (التحاميل – البيوض المهبلية)
- ❖ تأمين أفضل فعل علاجي من التطبيق الموضعي topical administration (المراهم – الكريمات – اللصاقات الجلدية)
- ❖ إمكانية إدخال الدواء مباشرة إلى الدورة الدموية أو أنسجة الجسم (الحقن injection)
- ❖ إمكانية الحصول على تأثير دوائي مثالي وآمن من خلال الأشكال الاستنشاقية مثلاً.

← الاعتبارات العامة في تصميم الأشكال الصيدلانية

General Considerations in Dosage Form Design

قبل تحويل المادة الدوائية إلى شكل صيدلي، يجب تحديد نمط الشكل من أجل تحديد الخطوات الأساسية لتطور هذا الشكل.

يتم تحديد نمط الشكل الصيدلي بالاعتماد على عدة أمور:

- التأثير المطلوب: ففي حال كانت الغاية الحصول على تأثير جهازي يمكن أن نختار الكبسولات – المضغوطات أو الحقن مثلاً أما في حالة التأثير الموضعي على الجلد فيمكن اختيار المراهم – الكريمات.
- عمر المريض: هناك صعوبة في بلع الأدوية بالنسبة للأطفال وهنا يمكن اختيار الأشكال السائلة liquid dosage forms أو التحاميل أو الحقن وغيرها . المسنون يتناولون عدة أدوية في اليوم وقد تحدث أخطاء بسبب تشابه الدوية أو نسيان المريض أو بسبب مشاكل الرؤية. يفضل هنا تصميم الأشكال ذات التكرار الأقل (الأشكال مديدة التأثير).
- الحالة المرضية: قد تفرض الحالة المرضية استخدام نمط معين من الأشكال الصيدلانية فمثلاً يفضل في الحالات الاسعافية التي يكون فيها المريض غير قادر على تناول الدواء استخدام طريق الحقن الوريدي.

- الخصائص الفيزيوكيميائية للمادة الفعالة: فمثلاً إذا كانت المادة تعاني من ثباتية ضعيفة في الوسط المائي يمكن تصنيعها بشكل بودرة جافة تحل أو تعلق قبل الاستعمال مباشرة .

◀ دراسات ما قبل الصياغة Pre-Formulation studies

قبل تحويل المادة الدوائية إلى شكل صيدلي يجب أولاً دراسة الخصائص الفيزيائية والكيميائية physical and chemical properties للمواد لتحديد نمط المادة الدوائية ولتحديد السواغات التي يمكن أن تضاف وطريقة التحضير والتغليف... وهذا يسمى بدراسات ما قبل الصياغة Pre-Formulation Studies.

1- الخصائص الكيميائية Chemical Properties

مثل الهيكل الكيميائي – الفعالية الكيميائية

2- الخصائص الفيزيائية Physical Properties

تتضمن الوصف الفيزيائي – أبعاد الأجزاء – الهيكل البلوري – الانحلالية ودرجة الانصهار.

○ الوصف الفيزيائي: هل المادة صلبة – سائلة – سائلة متطايرة – غازية

أيضاً يتم تحديد اللون – الرائحة

○ أبعاد الأجزاء: تؤثر أبعاد الأجزاء على العديد من الخصائص مثل سرعة الانحلال – التوافر الحيوي

○ الهيكل البلوري: يمكن أن تتواجد المواد بشكل بلوري crystalline form أو بشكل غير بلوري amorphous form ولكل نوع خصائص مختلفة من حيث الانحلال والثبات.

أحياناً تبدي المادة أكثر من شكل بلوري واحد وهذا يسمى تعدد الأشكال البلورية polymorphism حيث يكون لكل شكل بلوري خصائص مميزة.

○ درجة الانصهار: لكل مادة درجة انصهار محددة. في حال كانت المادة غير نقية ستبي تغيراً في درجة الانصهار وتستعمل هذه الطريقة عادةً لتحديد نقاوة المركبات.

○ الانحلالية Solubility : تعرف الانحلالية بأنها أكبر كمية يمكن حلها في حجم معين من المحل في درجة حرارة معينة وتحت الضغط الجوي. وعندما تكون الانحلالية غير كافية فهذا يمكن ان يؤثر بشكل سلبي على التوافر الحيوي للأدوية حيث يعتبر تواجد المادة بشكل محلول هو خطوة سابقة وهامة لعملية الامتصاص.

الأشكال الصيدلانية الصلبة Solid Dosage Forms

تعريف الأشكال الصيدلانية الصلبة Solid Dosage Forms

- هي أشكال قوامها صلب معدة للتطبيق الجهازي أو الموضعي و تحتوي على مادة دوائية أو أكثر بالإضافة إلى السواغات التي تساعد على تشكيل هذا الشكل وأداء مهمته في العضوية
- من أمثلتها: المضغوطات – الكبسولات – المساحيق ...

أولاً: المساحيق Powders

- يمكن تعريف المسحوق الصيدلاني بأنه صيغة صيدلانية يمزج ضمنها مسحوق المادة الفعالة مع مساحيق السواغات لإعطاء المنتج النهائي ويمكن انتقاء السواغات بحسب الاستخدام المرغوب به للمستحضر.
- تتألف المساحيق من مادة فعالة واحدة أو من مزيج عدة مواد فعالة ، معدة للاستعمال الداخلي أو الخارجي، وهي أجزاء تنتج من سحق المواد الدوائية الجافة أو طحنها.

ⓧ ميزات المساحيق

- المساحيق أكثر ثباتاً من المحاليل
- يمكن وضعها بشكل جرعات فردية حسب الطلب
- إن امتصاص المساحيق من قبل العضوية يكون أسرع إذا ما قورنت مع الأشكال الأخرى
- المساحيق مفضلة من الناحية التقنية بسبب سهولة تحويلها إلى أشكال صيدلانية أخرى (مضغوطات – كبسولات – شرابات..)
- مناسبة لصرف الأدوية ذات الجرعات العالية

ⓧ مساوئ المساحيق

- صعوبة التداول
- صعوبة تقنيع الطعم غير المستحب
- غير مناسبة في حالة الأدوية ذات الجرعات المنخفضة

- غير مفضلة لتناول الأدوية المسببة لأضرار شديدة في المعدة

☒ تصنيف المساحيق Classification of Powders

- يمكن تصنيف المساحيق حسب أبعاد أجزائها إلى:

- 1- مسحوق فائق النعومة: أجزاء المسحوق غير واضحة تحت المجهر ومتوسط الأبعاد أقل من 1 ميكرومتر .
- 2- مسحوق ناعم جداً: أجزاء المسحوق واضحة تحت المجهر وغير واضحة بالعين المجردة، متوسط الأبعاد بين 1 – 100 ميكرومتر (سكر الحليب Lactose).
- 3- مسحوق ناعم: أجزاء المسحوق واضحة بالعين المجردة، متوسط الأبعاد 100 – 150 ميكرومتر (الأسبرين).
- 4- مسحوق نصف ناعم: متوسط الأبعاد 0.5 – 1 ملم.
- 5- مسحوق خشن: متوسط الأبعاد تتراوح ما بين 1 – 5 ملم.
- 6- مسحوق خشن جداً: متوسط الأبعاد تتراوح ما بين 5 – 10 ملم (الحثيرات الفوارة مثلاً).

تستعمل المساحيق بشكل أساسي في الصناعة الدوائية لإنتاج المضغوطات والكبسولات والشرابات الجافة والمستحضرات الحقن

- يمكن تصنيف المساحيق حسب طريقة التطبيق إلى:

- 1- المساحيق المطبقة موضعياً: من أمثلتها:
 - المساحيق التي تحل أو تعلق في وسط سائل مناسب قبل الاستخدام والتي تطبق على أحد تجاويف الجسم مثل المهبل (المطهرات).
 - المساحيق المعدة للتطبيق على أحد تجاويف الجسم مثل المهبل – الأذن – الرئة (ويستخدم لذلك جهاز خاص يساعد على تطبيق المساحيق).
 - مساحيق تطبق على الجلد مباشرة : تتميز أبعاد أجزاء هذه المساحيق بأنها أصغر من 100 ميكرومتر لتفادي حدوث التخريش. من أمثلتها المساحيق المبردة – المساحيق المطهرة – المساحيق المسكنة للألم والمضادة للحكة – المساحيق الحاوية على المضادات الحيوية وغيرها.

2- المساحيق المطبقة جهازياً

المساحيق المعدة لتحضير الأشكال الزرقية

المساحيق الفموية Oral Powders

- يتم حل أو تعليق المساحيق الفموية في الماء عادةً (أو سائل آخر مناسب) أو يمكن بلعها مباشرةً.
- توجد المساحيق الفموية إما كجرعة وحيدة أو كجرعة متعددة
- في حالة المساحيق ذات الجرعة الفردية **single-dose powder** : توضع كل الجرعة ضمن تغليف مناسب مثل الرزمة **Packet** أو الظروف **Sachet** بحيث تبلع بأكملها أو توضع الكمية بأكملها في الماء ثم تبلع.

- أما في حالة المساحيق ذات الجرعات المتعددة **multi-dose powder** فبعد إضافة الوسط السائل المناسب لها (عادةً الماء) تستخدم على دفعات عن طريق وسيلة قياس مناسبة (ملعقة مثلاً) بحيث تحتوي كل جرعة مستخدمة على تركيز أو كمية معينة مناسب.

ⓧ تحضير المساحيق Preparation of Powders

1- وزن المواد الدوائية:

- يتم تحديد الكميات بالغرام أو أجزائه وبواسطة الميزان العادي أو الحساس.

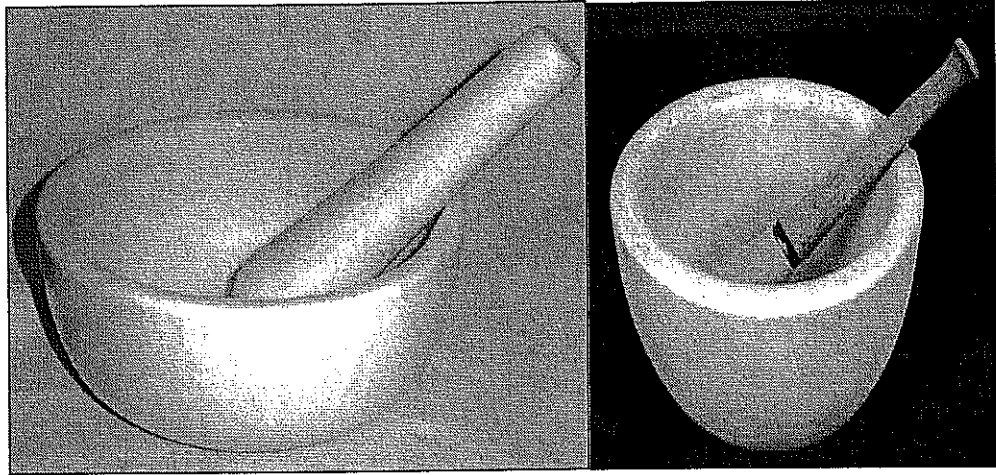
2- تنعيم المواد الدوائية:

تعتبر هذه المرحلة هامة في تحضير المساحيق لأن عملية التنعيم تزيد المساحة السطحية لجزيئات المسحوق مما يزيد من سرعة الانحلال كما تساعد عملية التنعيم على متابعة عملية المزج الجيد والتجزئة الدقيقة والتعبئة السريعة.

ⓧ الأجهزة المستخدمة لتصغير أبعاد الجزيئات

◀ على مستوى المخبر أو الصيدلية:

- تستعمل عادةً أدوات يدوية كالهاون إذا كان التنعيم سيتم على نطاق ضيق (كلية – صيدلية – مخبر) ، بحيث تنعم كل مادة على حدى وتوضع جانباً حتى ينتهي تنعيم المواد جميعها.



عند تنعيم كميات ضئيلة لمواد شديدة الفعالية يفضل تركها لآخر مرحلة بحيث تبقى في الهاون وعند تطبيق عملية المزج تضاف المواد الأخرى الناعمة وعلى دفعات.

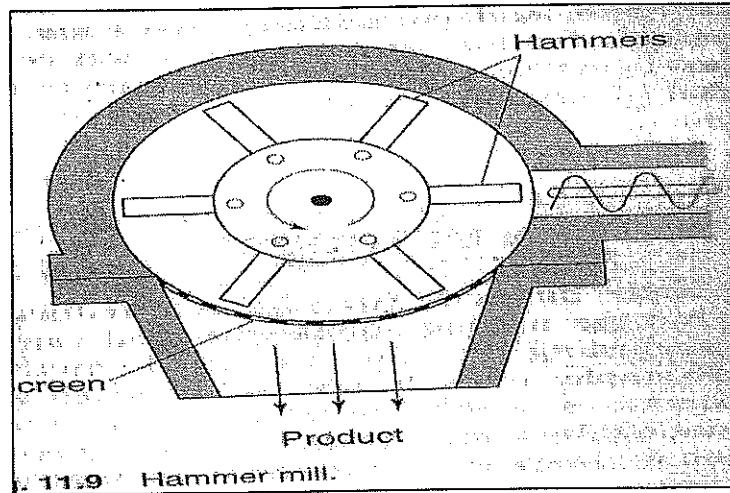
التنعيم على مستوى صناعي

على المستوى الصناعي تتم عملية التنعيم بواسطة مطاحن آلية.

أمثلة عن بعض المطاحن الصناعية

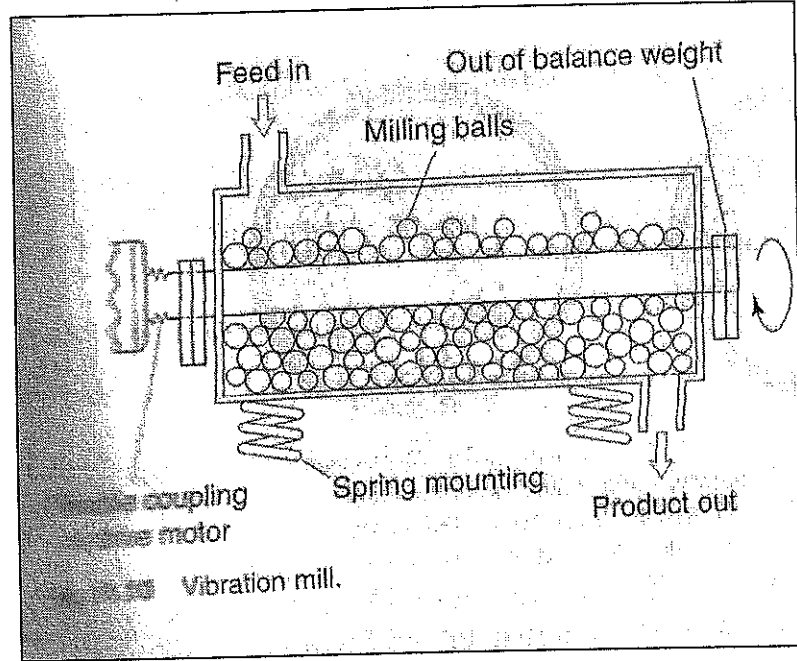
Hammer Mill ❖

- آلة تحتوي على مدقات
- يدخل المسحوق من فتحة خاصة ويحتك مع المدقات ويخرج المسحوق منعماً من الأسفل



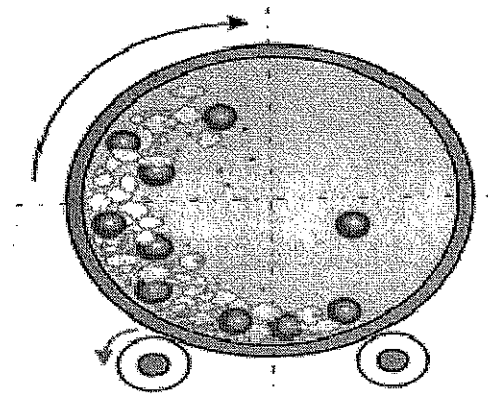
❖ Vibration Mill

جهاز مملوء بكرات فولاذية تحتك مع المادة المراد تنعيمها من خلال خض جسم هذه الآلة آلياً



❖ Ball Mill

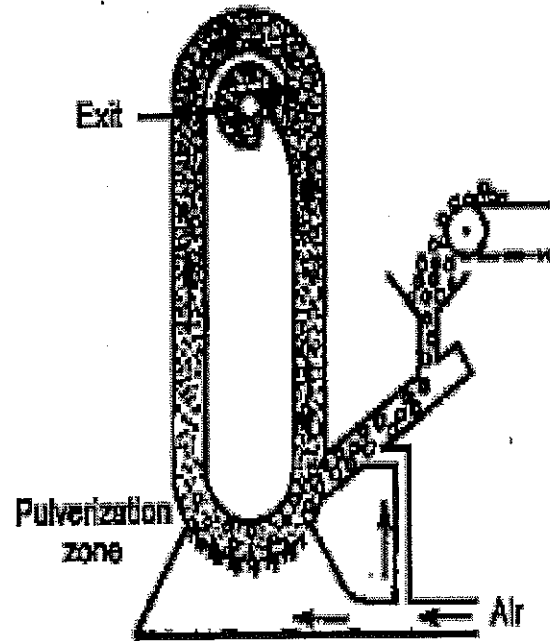
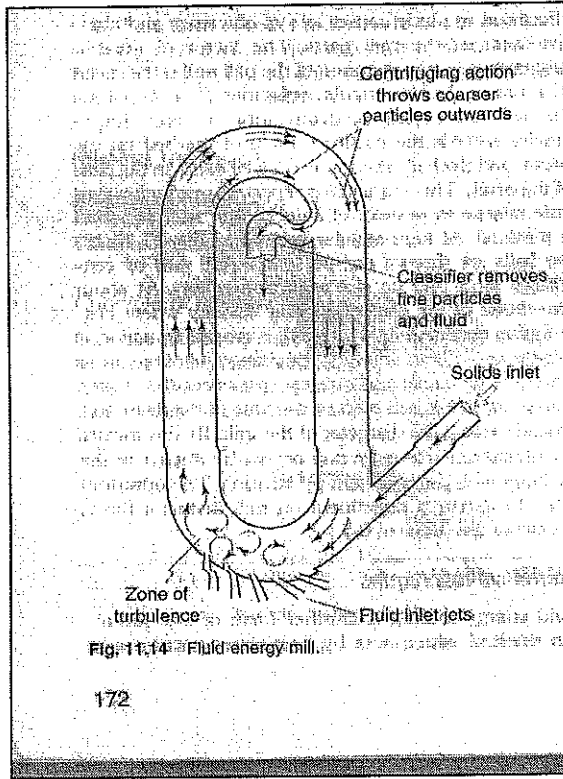
مخروط مجوف يدور بشكل أفقي فيه كرات تحتك مع المادة المطلوب تنعيمها



❖ Fluid Energy Mill

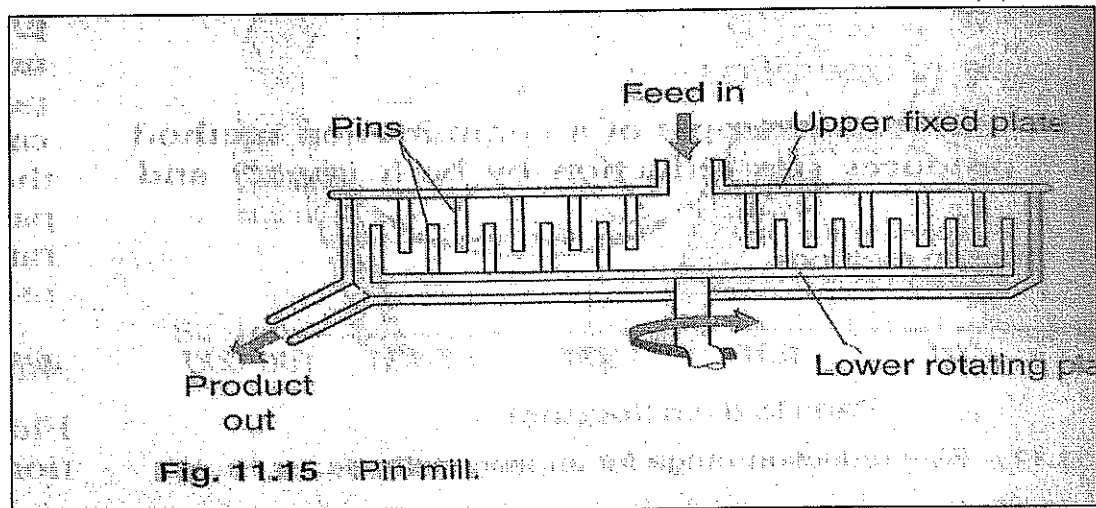
جهاز مجوف يضخ فيه الهواء ثم تدخل المادة المراد تنعيمها .
بفعل ضخ الهواء ستصطدم الجزيئات مع بعض مما يؤدي إلى تنعيمها

ولا تخرج الجزيئات إلا بعد أن تصل إلى أبعاد معينة (بسبب وجود فتحات لها أبعاد معينة في الأسفل).



❖ Pin- Mill

يحتوي هذا الجهاز على قضبان علوية ثابتة والسفلية متحركة ويتم حك المادة المطلوب تنعيمها ما بين هذه القضبان.



3- نخل المواد الدوائية:

إذا كان تحضير المواد يتم على نطاق ضيق وتنعيم المواد قد تم في الهاون فلا داعي لنخلها أما إذا كان التحضير على مستوى صناعي فإن عملية النخل ضرورية للحصول على مسحوق متجانس بدرجة نعومة محددة.

4- عملية المزج Mixing Process

من النادر أن يحتوي الشكل الصيدلاني على مادة واحدة فقط، فمثلاً إذا أردنا وضع مادة دوائية بجرعة 1 ملغ في مضغوطة فنحن بحاجة إلى سواغات أخرى مثل الممدات Fillers والتي تساهم في إعطاء الحجم المناسب لتحقيق سهولة التعبئة.

الغاية الأساسية من عملية المزج هو أن تتواجد جزيئات كل مادة بشكل قريب من جزيئات المادة الأخرى لكي نضمن جرعة متجانسة consistent dose وجودة المنتج النهائي Product Quality.

❖ تعريف عملية المزج

هي عملية تهدف إلى خلط عدة مكونات مع بعض من أجل الحصول على جملة متجانسة.

- عملية المزج لا تقتصر فقط على المساحيق ولكن لا بد من إجراء عملية المزج أيضاً في العديد من الأشكال الصيدلانية الأخرى مثل المستحلبات – الكريمات – المعاجين – المعلقات ..

❖ أنواع المزائج Types of Mixtures

1- المزائج الإيجابية Positive Mixtures

هي المزائج التي لا تحتاج إلى صرف طاقة من أجل تشكيلها مثل مزج سائلين قابليين للامتزاج بينهما.

2- المزائج السلبية Negative Mixtures

تميل مكونات المزيج بعد تحضيره إلى الانفصال لذلك لا بد من تطبيق طاقة مستمرة للحفاظ على المزيج بشكل متجانس.

أمثلة : المعلقات التي تحتوي على أجزاء ناعمة مبعثرة ضمن وسط سائل منخفض اللزوجة.

3- المزائج المعتدلة Neutral Mixtures

المكونات لا تمتزج لوحدها ولكن أيضاً لا تتفصل مكونات المزيج بعد تحضيره بسهولة

◀ مزج المساحيق في المخبر:

يتم مزج المواد الدوائية في المخبر بواسطة الهاون (فقط تحريك من غير ضغط).

أثناء المزج يجب مراعاة الأمور التالية:

- 1- تضاف الكميات الكبيرة وعلى دفعات إلى الكميات الصغيرة
- 2- تضاف المواد الخفيفة وعلى دفعات إلى المواد الثقيلة
- 3- يجب الانتباه إلى ضرورة عدم حدوث أي تناثر من أكسدة أو إرجاع (تغير باللون – انطلاق غاز – تغير في القوام ...).

◀ مزج المساحيق على مستوى صناعي

يتم مزج المساحيق على مستوى صناعي من خلال مازجات أو خلطات آلية.

⊗ مراحل مزج المساحيق

- تمزج المادة الفعالة مع كمية مكافئة لها من السواغات
- تضاف بعد ذلك كمية من السواغات تساوي الكمية السابقة الموجودة في المازج (المادة + كمية السواغ) وتستمر هذه العملية حتى الانتهاء من إضافة كل الكميات.
- في حال كانت كمية المادة الفعالة قليلة جداً يلجأ إلى خلطها في مازج صغير أولاً مع نفس الكمية من الممدد ثم تنقل إلى المازج الأكبر.
- يجب الانتباه إلى أن تكون كمية المسحوق المصنعة متوافقة مع حجم المازجات المستخدمة بحيث تملأ نصف أو ثلثي المازج تقريباً.

⊗ الأجهزة المستخدمة

هناك أجهزة مختلفة لمزج المساحيق تكون ذات سرعة محددة لأن السرعة الزائدة ستجعل المساحيق تلتصق على الجدران.

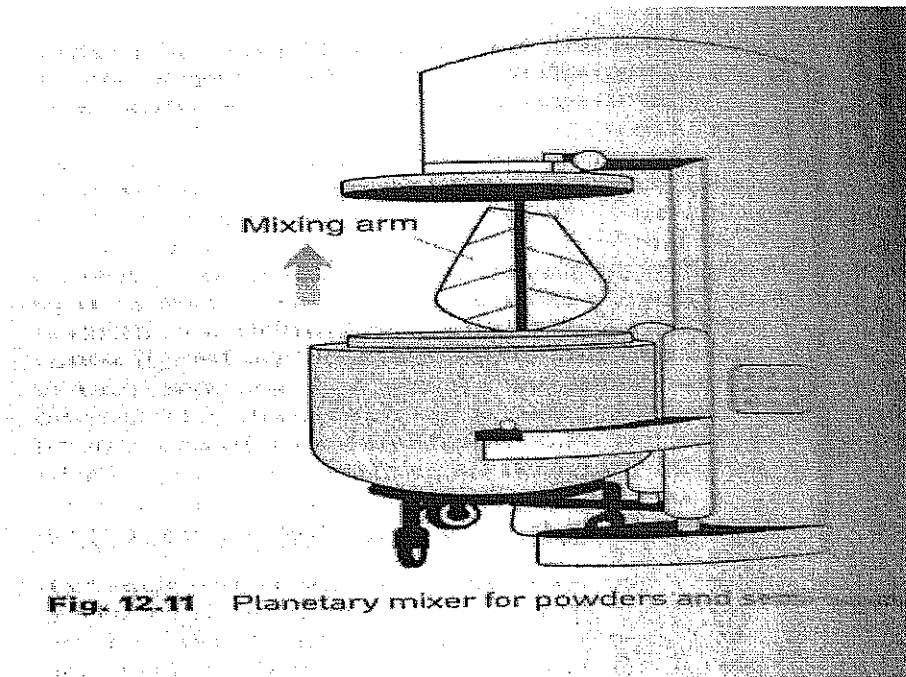
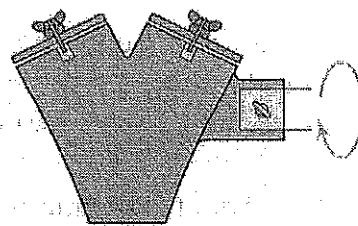
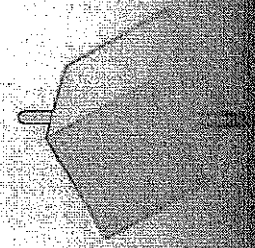


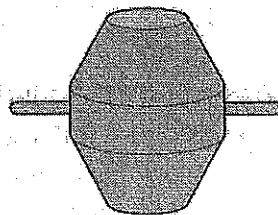
Fig. 12.11 Planetary mixer for powders and semi-solids



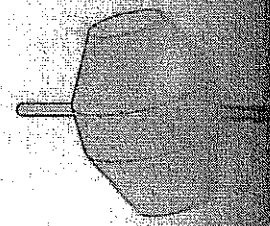
Y-cone mixer



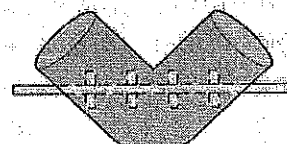
Rotating cone



Double cone



Oblique



Twin shell (V) mixer
with agitator bar

Fig. 12.6 Different designs of tumbling mixers.

✕ تحديد زمن المزج الأنسب:

يجب أن يعرف المصنعون متى تحدث عملية مزج كافية. ويتم ذلك من خلال سحب عينات أثناء عملية التصنيع وتحليلها (تؤخذ 10 عينات على الأقل) من أماكن مختلفة من الخلط (من الجوانب - الوسط والعمق) ويتم تحليلها حتى الحصول على النسبة المئوية المطلوبة للمادة الدوائية والسواغات. - ففي حالة المزج لزمن طويل تتولد شحنات نتيجة الاحتكاك الزائد مؤدية إلى تشكل تكتلات ويمكن أن تلتصق المساحيق بالجهاز.

✕ آليات المزج وانفصال المزيغ Mechanism of Mixing and Demixing

يجب تجنب حدوث عملية فصل المزيغ، فبعد الحصول على مزيغ جيد وأثناء نقل المزيغ إلى الكبسولات أو الظروف يمكن أن ينفصل المسحوق. الجزيئات المختلفة في الحجم - الشكل - الكثافة تمتلك سلوكاً مختلفاً.

1- تأثير أبعاد الجزيئات في مزج المساحيق

يجب أن تكون أبعاد الجزيئات متقاربة للوصول إلى مزج متجانس. أما في حال اختلاف أبعاد الجزيئات ستدخل الجزيئات الصغيرة بين الكبيرة وبالتالي ستنتقل إلى أسفل الكتلة.

2- تأثير اختلاف الكثافة على مزج المساحيق

الجزيئات الأكثر كثافة ستميل إلى التوجه نحو الأسفل حتى لو كانت أبعاد الجزيئات متقاربة. معظم المواد المستخدمة في الصناعة الصيدلانية لديها كثافات متقاربة لذلك لا تشكل الكثافة مشكلة كبيرة.

✕ كيف يمكن تفادي عملية فصل المزائج

- 1- عملية النخل لاستبعاد الكتل والمساحيق الناعمة جداً للحصول على مجال أبعاد جزيئات متقاربة
- 2- اختيار سواغات ذات كثافة مشابهة للمادة
- 3- مراقبة عملية تحريك المساحيق أثناء مزجها
- 4- استعمال آلات يكون فيها فترة الانتظار ما بين إنهاء المزج وعملية التعبئة قصيرة
- 5- استعمال أجهزة تتم فيها عدة عمليات مع بعض

✕ انسيابية المساحيق Powder Flowability

بعد مزج المساحيق يفتح المازج عادةً من الأسفل حيث ينساب المسحوق ويفضل أن يكون شكل الجهاز أسطوانياً حتى لا يتبقى شيء من المسحوق على الأطراف.

✕ تحسين الانسيابية

1- أبعاد الجزيئات

الجزيئات ذات الأبعاد الكبيرة تكون عادةً أقل التصاقاً من الناعمة لذلك ليس من الضروري أن تكون الزيادة في نعومة الجزيئات هي شيء إيجابي دوماً.
لكن عموماً يمكن القول أنه كلما كانت أبعاد الأجزاء متقاربة كلما كانت انسيابية المساحيق أفضل.

2- شكل الجزيئات

- الجزيئات المدورة لها خصائص انسيابية أفضل بالمقارنة مع الأشكال الأخرى.
- كلما كان السطح خشناً كلما كان الالتصاق أكبر والانسيابية أسوأ.

3- القوى السطحية

إن وجود الكهرباء الساكنة تنقص من جودة الانسيابية لذلك من الضروري الحفاظ على زمن مناسب للمزج.

4- محتوى الرطوبة

قد تلتصق المساحيق في حالة احتوت على نسبة كبيرة من الرطوبة لذلك يجب أن تخزن المساحيق في أوعية مناسبة (خاصةً إذا كانت ماصة للرطوبة hygroscopic).

5- إضافات صيدلانية Formulation Additives

يمكن استخدام محسنات الانسيابية Glidants – المزلاقات lubricants لتحسين خصائص الانسيابية.

أمثلة عن محسنات الانسياب: التالك – نشاء الذرة – شمععات المغنيزيوم وهي تخفض القوى الكهربائية الداخلية.

أمثلة عن بعض المساحيق المستخدمة:

Colo Lax (اسم تجاري)

Each Sachet contains in powder form

PEG

Sodium Bicarbonate

Sodium Chloride

Potassium Chloride

- يفرغ محتويات الظرف في 125 مل ماء ويحرك حتى الذوبان
- يشرب كله دفعة واحدة
- في حال عدم استعماله فوراً يحفظ في البراد ويجب تناوله خلال 6 ساعات
- يستخدم لعلاج الإمساك
- 3 ظرف في اليوم لمدة أسبوعين

Osmo 4 (اسم تجاري)

Each Sachet contains in powder form

Glucose

Sodium Citrate

Sodium Chloride

Potassium Chloride

- أضف محتويات الظرف إلى 500 مل من الماء المغلي المبرد ويحرك حتى الذوبان

- الأطفال 10 مل / كلغ / ساعة حتى توقف الاسهال

Colo Clean (اسم تجاري)

Each Sachet contains in powder form

PEG

Sodium Sulphate anhyd.

Sodium Chloride

Potassium Chloride

Sodium Bicarbonate

- يحل 1 ظرف في 1 لتر ماء

- يؤخذ 250 مل من المحلول الناتج كل 15 دقيقة

- يحفظ في البراد

Kalirim (اسم تجاري)

Glucose

Trisodium Citrate

Anhydrous citric acid

Potassium Bicarbonate

- يذاب ظرف في كوب من الماء

- يؤخذ 1-2 مرة في اليوم بعد الطعام

- يستخدم لقلونة البول وإزالة حصيات البول

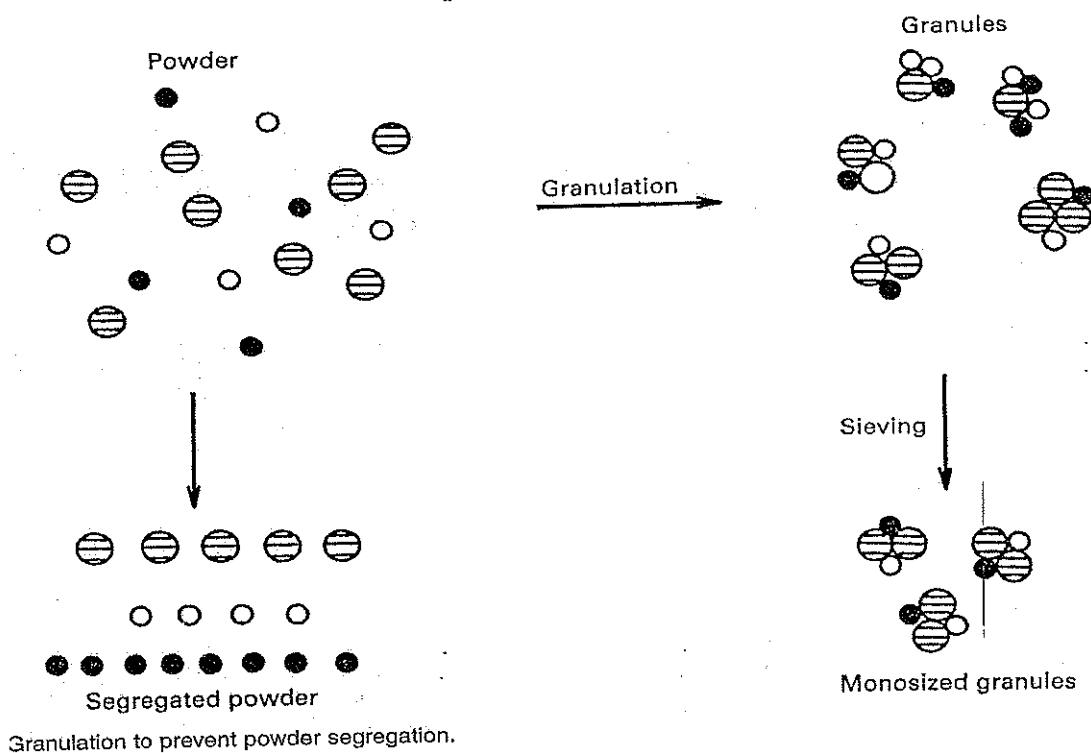
ثانياً: الحثيرات Granules

أشكال صيدلية صلبة فموية معدة للتناول مباشرة كما هي أو تكون شكل تمهيدي وسيط لتشكيل شكل صيدلي آخر مثل المضغوطات أو تعباً في المحافظ الجيلاتينية القاسية. تتكون الحثيرات المعدة للتناول عن طريق الفم مباشرة من أجزاء صغيرة صلبة جافة هشة مسامية ليس لها شكل هندسي منتظم.

التحثير: هو تجميع أجزاء المساحيق الى قطع صغيرة تدعى حثيرات Granules لاتأخذ شكلاً هندسياً محدداً (كروية، عسوية، أسطوانية،...) تمتاز ببنيتها الهشة والمسامية.

الهدف من عملية التحثير

❖ منع مكونات المزيج من الانفصال بسبب الاختلاف في الأبعاد أو الكثافة



❖ تحضير الحثيرات

○ التحثير الجاف

مزج المساحيق الجافة بعد تنعيمها

ضغط أولي للحصول على مضغوطات كبيرة قد يصل وزنها إلى 8 غرام

تكسير هذه المضغوطات الكبيرة
نخل الحثيرات ومجانسة أبعادها

○ التحثير الرطب

مزج المساحيق
ترطيب المزيج بمحلول رابط
تحثير العجينة
تجفيف الحثيرات
نخل ومجانسة أبعاد الحثيرات

❖ يمكن تمييز عدة أنواع من الحثيرات

الحثيرات غير الملبسة uncoated granules
الحثيرات الفوارة effervescent granules
الحثيرات الذوابة لتحضير السوائل التي تؤخذ عن طريق الفم
الحثيرات الملبسة بالفلم coated granules
الحثيرات معدلة التحرر granules modified release

ثالثاً: الحبيبات Pellets

شكل صيدلي صلب بشكل كرات مدورة بأبعاد 0.5 – 3 ملم
- تعباً عادة في الكبسولات أو تضغط للحصول على المضغوطات
- يتميز هذا الشكل بزمن بقاء قصير في المعدة بسبب صغر أبعاده
- نحصل عليه من خلال تدوير الحثيرات في أجهزة خاصة spheronizer

رابعاً: المحافظ Capsules

✓ Capsula باللاتيني تعني الصندوق الصغير.

هي عبارة عن أشكال صيدلية صلبة مصنوعة من الجيلاتين بشكل أساسي أو مواد أخرى مناسبة تعباً في الكبسول لتعطي أشكال وحيدة الجرعة للاستخدام الفموي بشكل رئيسي .

تصنف المحافظ من حيث القوام إلى المحافظ اللينة والقاسية

❖ المحافظ الجيلاتينية القاسية Hard Gelatin Capsules

تتألف المحافظ القاسية من جزئين بشكل أسطواني ، يدعى القسم الأقصر بالقبة Cap والجزء الأطول يسمى جسم المحفظة Body. بينما تتألف المحافظ الجيلاتينية اللينة من جزء واحد .

○ ميزات المحافظ

- تمتاز بسهولة البلع بسبب سطحها الأملس
- يمكن التحكم بسرعة التحرر
- زيادة ثباتية المواد بداخلها من خلال حجب الضوء والعوامل الخارجية عنها

▪ الجيلاتين Gelatin

الجيلاتين هو مادة ذات منشأ طبيعي تحضر بواسطة إمهاة الكولاجين و هو المكون البروتيني الرئيسي للأنسجة الرابطة (جلود الحيوانات و عظامها).

إمهاة قلبية : جيلاتين نمط B

إمهاة حامضية : جيلاتين نمط A

▪ ميزاته

- 1-سريع الانحلال في السوائل الفيزيولوجية عند درجة حرارة الجسم.
- 2- غير سام، يستخدم بشكل واسع في الصناعات الغذائية.

ⓧ تصنيع المحافظ الجيلاتينية القاسية

Manufacturing of Hard Gelatin Capsules

- 1- يتم خلط الجيلاتين والماء الساخن في أجهزة خاصة مصنوعة من الفولاذ الذي لا يصدأ
- 2- ينقل بعدها الجيلاتين إلى أوعية أخرى و تضاف المواد المساعدة اللازمة مثل المواد العاتمة – الماء (في حال الحاجة) أو أية مواد أخرى إضافية
- 3- يتم بعدها تغطيس قطع معدنية مصنوعة من ال stainless steel في محلول الجيلاتين السابق
- 4- ترفع القضبان من المحلول الجيلاتيني وتدور بشكل سريع
- 5- تعرض الكبسولات لتيار من الهواء الساخن لتجفيفها وإزالة الرطوبة

ملاحظة: لا بد من تبقي نسبة معينة من الرطوبة للمحافظة على ليونة مناسبة لقشور الكبسولات

• خلال عملية التجفيف تحصل مراقبة مستمرة للرطوبة - الحرارة - لزوجة الجيلاتين بشكل مستمر.

- 6- بعد إتمام عملية التجفيف يتم نزع أنصاف الكبسولات من القضبان المعدنية بشكل آلي
- 7- يتم بعدها قص القبة وجسم المحفظة للحصول على الطول المطلوب
- 8- إغلاق الكبسولة (إطباق القبة على جسم الكبسولة) آلياً
- 9- دفع الكبسولات الجاهزة خارج الجهاز على شريط متحرك
- 10 - مراقبة عيانية للكبسولات للتأكد من جودتها
- 11 - بعد استثناء الكبسولات السيئة يتم تجميع الكبسولات المقبولة والتي تعقم وتعبأ في أوعية خاصة

29

DOSAGE FORM DESIGN AND MANUFACTURE

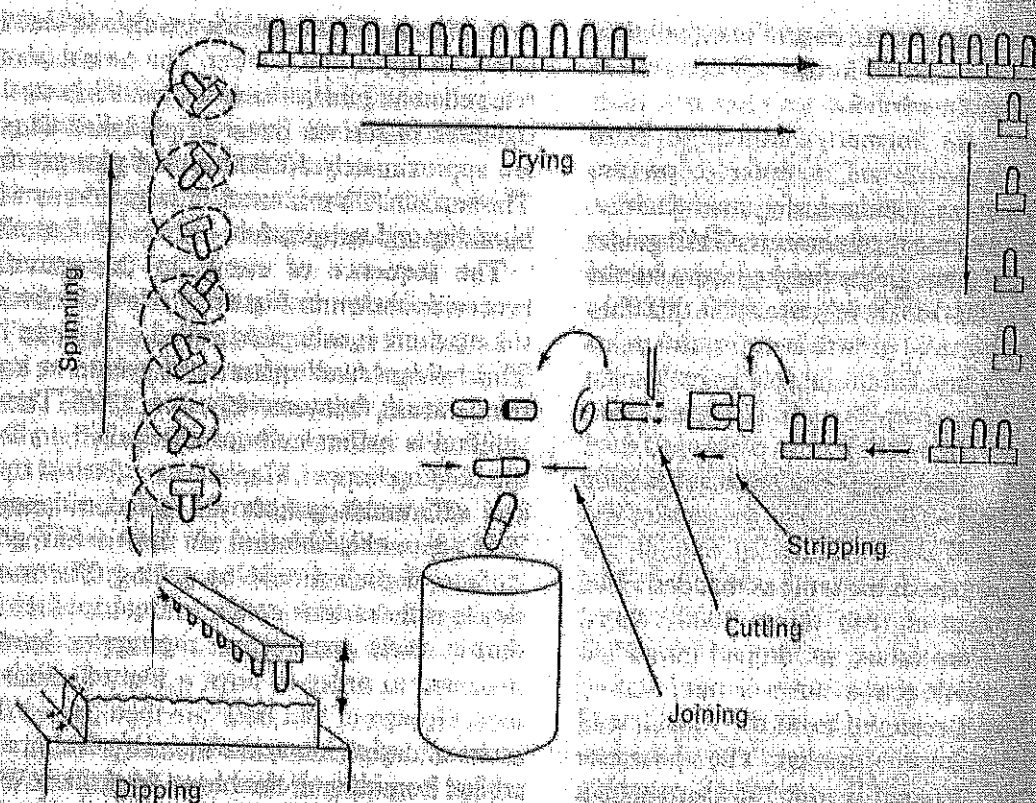


Fig. 29.1 The sequence of two-piece hard gelatin capsule shell manufacture.

تصنيع المحافظ القاسية

❖ تصنيف المحافظ الصلبة من حيث حجم التعبئة

- توجد عدة أنواع للمحافظ من حيث حجمها وسعتها للمواد الدوائية وكلما زاد رقم الكبسولة كلما نقصت كمية المواد التي يمكن وضعها ضمن الكبسولة.

❖ تصنيف الكبسولات من حيث انحلالها:

- محافظ عادية معدة للانحلال في المعدة.
- محافظ ملبسة معويًا: هي المحافظ المقاومة للعصارة المعدية وتتحلل في الأمعاء.
- محافظ حاوية على حثيرات ملبسة معويًا.
- محافظ مديدة تحرر محتواها ببطء

○ تعبئة المحافظ الصلبة

يمكن تعبئة المحافظ بالمساحيق، الحثيرات، المضغوطات، الحثيرات الملبسة وغيرها.

هناك بعض الشروط الواجب مراعاتها في مواد التعبئة:

- يجب ألا تتفاعل مع الجيلاتين مثل الفورم ألدهيد.
- يجب ألا يحوي نسبة عالية من الرطوبة.
- يجب ألا يتجاوز حجم الجرعة حجم المحفظة المتوفر.

Formulation of Capsules

1- الممددات Diluents

يستعمل عادة اللاكتوز والنشا - الأفيسيل ...

2- المواد المفككة Disintegrants

مثل الأفيسيل - غليكولات النشا الصودية - كروس بوفيدون..

3- المزلاقات Lubricants

تضاف المزلاقات ومحسنات الانسياب إلى مزيج المساحيق أو الحثيرات المعدة للتعبئة في قشور الكبسولات من أجل تحسين انزلاقها وانسيابها بحرية

أمثلة : الأيروزيل – شمعات المغنيزيوم – شمعات الكالسيوم ...

4- العوامل الفعالة على السطح

مثال: لوريل سلفات الصوديوم -

❖ أهم المراقبات التي تجرى على الكبسولات

1. اختبار زمن التففت: Disintegration test of capsules

يجرى هذا الاختبار عادة للتأكد من قابلية الغشاء الجيلاتيني على التففت والانحلال

2. فحص الانحلال : Dissolution test of capsules

يجرى للتأكد من انحلالية المواد الموجودة ضمن الكبسولة بنسبة معينة وبظروف محددة يحددها الدستور

3. اختبار تجانس الوزن : Weight uniformity test

فحص تجانس الوزن

يسمح لكبسولتين فقط من أصل 20 أن ينحرف وزنها عن المتوسط بنسبة أكبر من 7.5% إذا كان وزنها أكثر أو يساوي 300 ملغ أو بنسبة أكبر من 10% إذا كان وزنها أقل من 300 ملغ ، على ألا يتجاوز وزن ولا كبسولة ضعف هذه النسبة

4. اختبار تجانس المحتوى: Content uniformity

يتم ذلك من خلال معايرة المادة الفعالة الموجودة ويسمح الدستور أيضا بانحراف معين عن الكمية المكتوبة على لصاقة العبوة

5. اختبار الثبات : Stability test

تجرى لدراسة تأثير الحرارة – الضوء – الأكسجين ... على ثباتية الكبسولات ويتم تحديد زمن انتهاء الصلاحية Expiry Date أو عمر الرف Shelf Life بهذه الطريقة

✕ المحافظ الجيلاتينية اللينة Soft Gelatin Capsules

شكل صيدلي مؤلف من غلاف جيلاتيني مغلق بإحكام يحتوي على المادة الدوائية التي تكون بشكل محلول أو معلق أو مادة عجينية أو غير ذلك تعطى فمويًا وأحياناً مهبلياً أو شرجياً .

تعد المحافظ اللينة شكلاً صيدلياً متميزاً يقدم العديد من المزايا مقارنة مع الأشكال التقليدية الأخرى كالمضغوطات والمحافظ الصلبة ولكن بسبب صعوبات اقتصادية وتقنية فإن هناك عدداً قليلاً من المصنعين لهذا الشكل في العالم.

○ تحضير المحافظ اللينة

يتم تحضير المحافظ اللينة على مرحلتين:

1- تحضير الغلاف الجيلاتيني:

يحضر من صيغة خاصة مؤلفة بشكل أساسي من:

- جيلاتين
- مادة ملدنة:
- غليسرين أو سوربيتول سائل أو بروبيلن غليكول
- ماء منقى
- مادة حافظة
- ملونات

Formulation of the empty Capsules

- تتألف قشور الكبسولات القاسية بشكل رئيسي من
- الجيلاتين
- الماء
- الملونات
- مواد حافظة
- مواد معتمدة : ثاني أكسيد التيتان

- أما الكبسولات اللينة الفارغة فيضاف على ما سبق المواد الملدنة Plasticizers مثل
- الغليسرين أو البروبيلن غليكول أو السوربيتول

2- تحضير المادة الدوائية مع السواغ الداخلي:

يمكن أن يتم تقديم المادة الدوائية بعدة أشكال منها:

- ❖ زيت : مثل بعض الزيوت العطرية الطبية
- ❖ مادة دوائية منحلة في زيت (زيت صويا- زيتون- ذرة ..) مثل فيتامين د
- ❖ مادة دوائية معلقة في سائل زيتي (micronized Progesterone)
- ❖ مادة دوائية منحلة أو معلقة في مذيبات محبة للماء مثل بولي اتيلين غليكول (باراسيتامول - مضادات هسيتامين..)

يتم تشكيل المحافظ اللينة وملؤها وإغلاقها بعملية صناعية واحدة، ولذلك فإنه حالما تبدأ عملية الانتاج لمستحضر ما فإنها تستمر حتى الانتهاء من كامل الوجبة وهذا يقتضي بيئة صناعية قادرة على العمل 24 ساعة في اليوم

من أهم التقنيات المستخدمة في تصنيع المحافظ الجيلاتينية اللينة:

• تقنية القالب الدوار Rotary-die process

نقاط هامة يجب مراعاتها لضمان جودة المنتج

- سماكة الغلاف الجيلاتيني: يجب ضبط سماكة الجيلاتين حتى لا تؤثر على دقة التعبئة.
- لزوجة الجيلاتين
- محاليل الجيلاتين منخفضة اللزوجة تعطي قشورا رقيقة قليلة المقاومة
- محاليل الجيلاتين مرتفعة اللزوجة تعطي فلما ثخينا يحتاج لدرجات حرارة عالية للختم المحكم.
- درجة حرارة ورطوبة غرفة التعبئة
- وزن التعبئة Fill weight: ضروري من أجل ضبط الجرعة .
- جودة اللحام: لمنع تسرب المادة الدوائية إلى خارج الكبسول.

○ مميزات المحافظ اللينة

- عملية التحضير غير مولدة للغبار (مثل المضغوطات أو المحافظ الصلبة) مما يضمن حماية العاملين ويقلل من تلوث البيئة.
- مناسبة للمواد الدوائية ذات الطبيعة الزيتية
- تحقق إغلاقا محكما
- صعوبة التزوير

- سهولة البلع
- إمكانية تمييز المستحضر باختيار أشكال وألوان وأحجام مختلفة
- تحسين التوافر الحيوي للدواء من خلال تسريع وتحسين امتصاص المواد الدوائية ضعيفة الانحلال في الماء عبر تقديمها بشكل محلول جاهز للامتصاص -
- الأشكال الصلبة الأخرى تحتاج إلى وقت لتتفكك ومن ثم ينحل الدواء أما في المحافظ اللينة فإن الغلاف الجيلاتيني يتمزق وينحل خلال دقائق ليحرر محلول الدواء الجاهز للامتصاص
- تحسين ثبات الدواء (حماية من الأكسدة، التخرب الضوئي، الحلمهة)
- تجانس الجرعة

○ نقاط الضعف لدى المحافظ اللينة

قليلة نسبياً وتتجلى بمايلي:

- تحتاج لتجهيزات وآلات صناعية خاصة
- كلفة انتاجها عالية مقارنة مع المضغوطات أو المحافظ الصلبة
- قلة عدد الخبراء التقنيين العاملين في هذا المجال

○ طرق تطبيق الكبسولات الجيلاتينية اللينة

- كبسولات جيلاتينية لينة معدة للبلع Swallowable Softgels
- كبسولات جيلاتينية لينة معدة للمضغ Chewable Softgels
- كبسولات جيلاتينية معدة للمص Suckable Softgels
- كبسولات جيلاتينية لينة معدة للفتح (تحتوي جرعة وحيدة) Twist-Off Softgels
- كبسولات جيلاتينية لينة معدة للتطبيق الشرجي أو المهبطي Meltable softgels

خامساً: البرشام Cachets

البرشام هو عبارة عن شكل صيدلي صلب مصنوع من النشاء يحوي مساحيق دوائية تستعمل داخليا ومعدة للبلع.

تتألف البرشامة من طبقتين بحيث توضع المادة الدوائية في الطبقة السفلية بينما تستعمل الطبقة العلوية كغطاء لها.

تصنع البرشامة الفارغة (أي الغلاف) عادة من النشاء.

سادساً: الأقراص Tablets

أشكال صيدلانية صلبة مجزأة لجرعات فردية، لها أشكال وأوزان مختلفة. تحوي مادة دوائية أو أكثر بوجود مواد مساعدة مناسبة .

عرفت من قبل العرب منذ القرن العاشر على يد الزهراوي

تقسم حسب طريقة تحضيرها الى :

أقراص تحضر بالقالب Molded Tablets

أقراص تحضر بالضغط Compressed Tablets

المضغوطات Compressed Tablets

أشكال صيدلانية صلبة تحوي مقداراً معيناً من المواد الفعالة في جرعات مجزأة، ولها أشكال وأوزان مختلفة تُحضّر صناعياً بواسطة آلات ضغط ذات تقنية عالية تسمح بتحضير مضغوطات مختلفة الأشكال والأحجام .

تصنع المضغوطات بحيث تحتوي على جرعة معينة من المادة الدوائية ومن أجل مرونة الاستعمال تقوم مصانع الأدوية بتحضير مضغوطات ذات جرعات مختلفة لنفس المادة الدوائية أو يمكن أحياناً كسر المضغوطة الى قسمين (scored or grooved tablets).

تعد من أهم الأشكال الصيدلانية في معامل الأدوية وأكثرها استعمالاً في معظم دول العالم.

مميزات المضغوطات

- تسهل إعطاء جرعة دقيقة من المادة الدوائية بسهولة
- سهولة الحمل من قبل المريض وسهولة الشحن من قبل المصنّع
- المواد الفعالة بشكلها الصلب في المضغوطات أكثر ثباتاً من محاليلها المائية
- يمكن تحضيرها بأعداد كبيرة بسهولة وسرعة وبكلفة إنتاجية منخفضة مقارنةً بالأشكال
- تسمح بإخفاء الطعم أو الرائحة غير المقبولين لبعض المواد عند تلبيسها
- يمكن تلبيسها تلبيساً سكرياً لتحسين مظهرها وتقبل المريض لها أو تلبيسها بطبقة رقيقة لحماية
- المادة الفعالة من العوامل الخارجية (رطوبة - أكسجين ...) أو التحكم بمكان وسرعة تحرر المادة الفعالة

- تسمح طرق التحضير الصناعية المتطورة بالحصول على مضغوطات متجانسة المحتوى من المواد الفعالة بشكل كبير
- يمكن أن تحوي مواد فعالة غير ذوابة في الماء
- تضمن ثبات المادة الفعالة لفترات طويلة (2-5) سنوات عند التخزين المناسب
- معظم المواد الفعالة قابلة للتحضير بشكل مضغوطات
- الزيوت، الصبغات والخلاصات السائلة يمكنها (لحد معين) من الادمصاص على مسحوق مناسب أن تحضر بشكل مضغوطات
- إمكانية الجمع بين مواد دوائية متنافرة في شكل واحد (حثيرات مختلفة، مضغوطة متعددة الطبقات...)

❖ نقاط الضعف لدى المضغوطات

- ❖ يتطلب تحضيرها استعمال سواغات متعددة قد يكون لبعضها تأثيرات غير مرغوبة أحياناً
- ❖ صعوبة تحضير مضغوطات تحوي زيوتاً طيارة أو خلاصات سائلة بدون اتخاذ إجراءات خاصة
- ❖ صعوبة بلع المضغوطات من قبل الأطفال وبعض الكبار
- ❖ -التطعيم والتلوين الجيد للمضغوطات يجعلها أحياناً شكلاً محبباً للأطفال (خطر التسمم)
- ❖ إن صياغة المضغوطات موضوع حساس جداً ويتطلب خبرة كبيرة كيما تتفكك المضغوطة وتحرر المادة الفعالة في المكان وضمن الزمان المناسبين
- ❖ عندما تكون جرعة الدواء كبيرة فإن المضغوطة ستكون كبيرة الحجم
- ❖ الزمن اللازم لتفكك المضغوطة ومن ثم انحلال المادة الفعالة يشكل عائقاً أمام الأدوية التي يطلب منها تأثير سريع ومباشر
- ❖ إن عملية الضغط قد تغير الصفات الفيزيائية، أبعاد الأجزاء والشكل البللوري للدواء وهذا قد يؤثر على فعله بعد الإعطاء
- ❖ تنتج لدينا مضغوطات مشوهة أحياناً بسبب قصور الخواص الفيزيائية والكيميائية للمادة الفعالة على استيعاب قوة الضغط

Excipients of Tablets سواغات المضغوطات

معظم المواد الفعالة ضعيفة التماسك وصعبة الضغط مباشرة. الهدف من إضافة السواغات للمواد الفعالة هو إكمال ما ينقصها من ميزات لتصبح قابلة للتماسك والانضغاط وتشكيل مضغوطة بمواصفات جيدة.

الشروط العامة للسواغات:

- ❖ عدم السمية
- ❖ عدم التأثير الفيزيولوجي
- ❖ عدم التنافر مع مكونات المضغوظة
- ❖ ألا تنقص من تأثير المادة الفعالة
- ❖ ألا تسرع في تخرب المادة الفعالة (وضع سواغ ماص للرطوبة مع مادة فعالة حساسة لها)
- ❖ أن يكون السواغ مناسباً اقتصادياً

أهم السواغات المستعملة في تحضير المضغوظات

- Diluents المواد الممددة
- Binders المواد الرابطة
- Glidants and Lubricants المواد المزلفة ومحسنات الانسيابية
- Disintegrants المواد المفككة
- Colorants الملونات
- Flavors المطعمات
- Wetting agents العوامل المبيلة
- Adsorbents المواد الماصة أو الممتزة

المواد الممددة Diluents

- تضاف عندما تكون كمية المواد الفعالة صغيرة أو صعبة الانضغاط
- تلعب دور المالىء أو الحشوة (Filler) لإيصال المضغوظة إلى الوزن والحجم المناسبين
- يجب أن يكون الممدد خاملاً واقتصادياً وثابتاً مع الزمن
- ينبغي استعمال ممددات منحلة بشكل جيد في الماء مع المواد الفعالة ذات الانحلال الضعيف وذلك لتحسين التوافر الحيوي لهذه الأدوية
- أمثلة: لاکتوز، كربونات الكالسيوم، فوسفات الكالسيوم، النشا، مانيتول

المواد الرابطة Binders

وظيفتها ربط جزيئات المساحيق ببعضها البعض وخفض قوة الضغط اللازمة لتشكيل المضغوطة وزيادة مقاومة المضغوطات الميكانيكية
يمكن أن تستعمل بالحالة الجافة (ضغط مباشر)
ولكن غالبا ماتستعمل بشكل محاليل مائية أو غولية اذ تؤمن بذلك توزعا متجانسا بشكل أكبر وتؤدي عملية الربط بمردود أفضل

العوامل الرابطة التي تستعمل في الحالة الجافة

تضاف الى المساحيق المعدة للضغط مباشرة عند استعمال تقنية الضغط المباشر اذ تمتاز بقوة ربط كبيرة بحالتها الجافة
مثال: الأفيسل (السيلولوز ذو التبلور الدقيق)
Avicel ,Cellulose (MCC Microcrystalline) وهو مسحوق أبيض مبلور عديم الطعم والرائحة غير منحل بالماء

العوامل الرابطة المنحلة في الماء

الصمغ العربي- صمغ الكثيراء - هلامة الجيلاتين - البوفيدون PVP
محاليل سكرية (سكروز، غلوكوز، سوربيتول) بتركيزات مختلفة
يمكن استعمال الماء أو الكحول أحيانا لربط بعض المساحيق التي تنحل جزئيا بهذه السوائل
ملاحظات عامة حول المواد الرابطة

إن كمية العامل الرابط المستخدمة لاتتعلق بوزن المضغوطة، وإنما تتعلق بسطح المسحوق
فكلما زادت النعومة زاد السطح النوعي وزادت كمية العامل الرابط اللازمة

إن نقص العامل الرابط يؤدي إلى عجينة هشة متفتتة يؤدي إلى حثيرات سيئة يؤدي إلى مضغوطات متقلعة وغير مقاومة للكسر

إن زيادة العامل الرابط يؤدي إلى عجينة لزجة ملتصقة يصعب تحويلها لحثيرات إذ تسد فتحات آلة التحثير، والحثيرات الناتجة بعد التجفيف تكون شديدة القساوة وتحتاج لقوة ضاغطة عالية لتحويلها الى مضغوطات، والمضغوطات الناتجة تكون بطيئة التفكك

المزلاقات

وهي على ثلاثة أنواع بحسب الدور الذي تقوم به

and Lubricants Antiadherents, Glidants

وتضاف الى صيغة المضغوطات للأغراض التالية:

1- Glidants : تحسين انزلاق المساحيق أو الحثيرات في قمع التغذية وذلك من خلال خفض الاحتكاك بين الأجزاء الأمر الذي يؤدي إلى انتظام تعبئة حجرة الضغط والحصول على مضغوطات متجانسة الوزن

2- Antiadherent خفض التصاق الحثيرات بالمكابس وبجدران حجرة الضغط مما يكسب المضغوطة الناتجة مظهرا ناعما ولماعا

3- Lubricant : خفض الاحتكاك بين الحثيرات، وخفض الاحتكاك بين المضغوطة وجدران حجرة الضغط أثناء لفظ المضغوطة، مما يعطي لفظا جيدا للمضغوطة ويقلل من استهلاك الآلة

تضاف المزلاقات للحثيرات أو المساحيق قبل الضغط مباشرة على شكل مساحيق ناعمة جدا كيما تتوزع على سطح الحثيرات وتغلفها.

وتستعمل هذه المواد بنسب قليلة تتراوح بين (0.5-2)% من وزن المساحيق أو الحثيرات الجافة المعدة للضغط

من أهم العوامل المحسنة للانزلاق والانسايابية (Glidants) نذكر:

التالك - شمعات المغنيزيوم

أما مزلاقات الضغط (مضادات الالتصاق ومضادات الاحتكاك) : and Lubricants Antiadherents فأهمها:

شمعات المغنيزيوم stearate Magnesium

شمعات الكالسيوم stearate Calcium

الجليسيرين أحادي الشمعات monostearat Glycerin

حمض الشمع acid Stearic

وتستعمل كلها بنسب أقل من 1%

إن معظم المزلقات مواد كارهة للماء تقوم بدور مادة عازلة تضعف عملية الربط بين الحثيرات أثناء عملية الضغط وبالتالي تنقص من قساوة المضغوطات كما أنها تنقص من قدرة المضغوطة على التبلل وبالتالي تزيد من زمن التفكك والانحلال وتتعلق هذه الآثار السلبية للمزلقات بالكمية المستعملة منها، لذا يجب استعمالها في حدودها الدنيا أي 1% فما دون بالإضافة لذلك فإن طريقة مزج المزلقات مع باقي مكونات المضغوطة وزمن هذا المزج ينبغي أن تؤخذ بعين الاعتبار

العوامل المفككة Disintegrating agents

هي المواد التي تسهل وتسرع تحطم أو تفكك المضغوطة بعد تناولها من قبل المريض إلى أجزاء صغيرة من أجل تسريع انحلال المادة الفعالة.

يمكن تصنيف المواد المفككة حسب آلية عملها إلى ثلاث مجموعات

- 1- مواد تنتبج عند تماسها مع الماء وتسهل دخوله إلى داخل المضغوطة مؤدية لتحطيم المضغوطة بسبب زيادة ضغط الانتباج

أمثلة:

النشا

Glycolate Sodium Starch

مسحوق السيلولوز ذو التبلور الدقيق (Avicel)

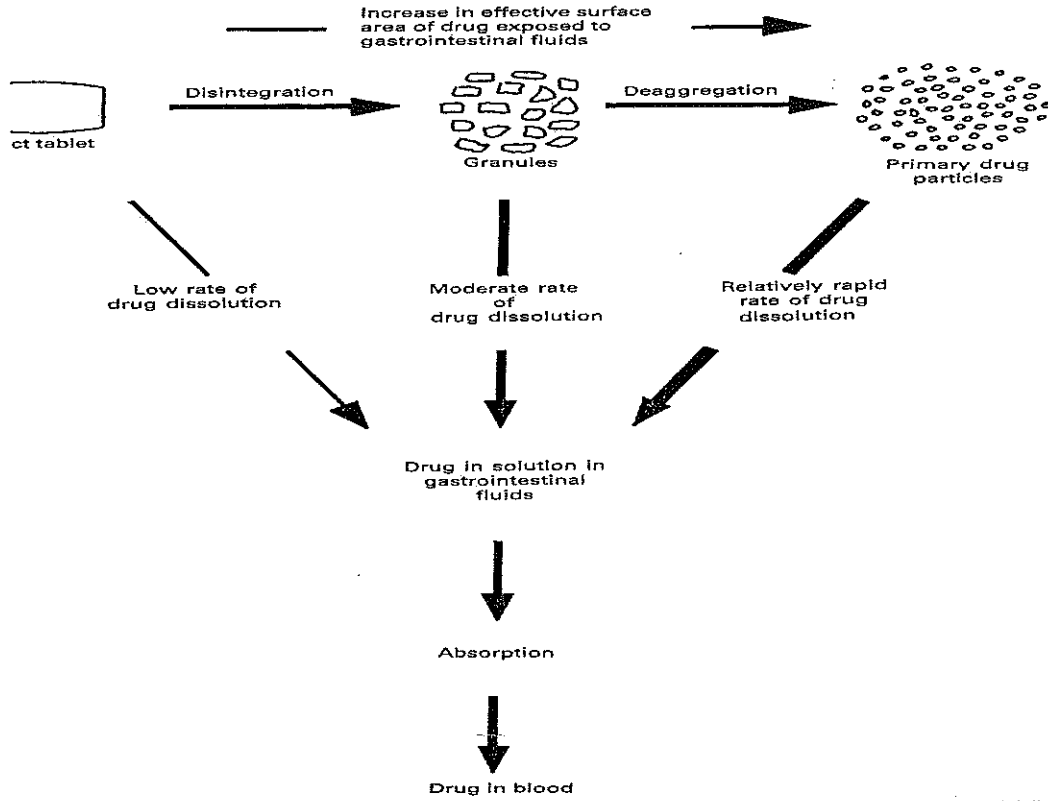
(carmylos-linked (Cross cross methyl cellulose Carboxy

(cross linked (PVP CL Polyvinylpyrrolidone

- 2- مواد تقوم بتوليد غاز عند تماسها مع الماء أو الوسط المعدي (غاز CO_2 عادة) وهذا الصنف من العوامل المفككة يستعمل في المضغوطات الفوارة

- 3- مواد تساعد على تبلل المضغوطة ودخول الماء إليها عبر المسام السطحية كالعوامل الفعالة على السطح مثل لوريل سلفات الصوديوم وسيتيل سلفات الصوديوم

تضاف المواد المفككة بنسب تتراوح بين (3-10)% ويفضل إضافة جزء منها إلى المساحيق أثناء عملية التحثير والجزء الآخر يضاف مع المزلقات في الطور الخارجي



Schematic representation of the drug release process from a tablet by disintegration and dissolution. From Walls, J. L. and

سواغات أخرى

☒ الملونات:

تضاف من أجل تحسين الشكل النهائي للمضغوظة أو من أجل تمييز المضغوظات المتشابهة مع بعضها البعض والحاوية على مواد فعالة مختلفة أو مضغوظات المادة الفعالة نفسها والحاوية على تراكيز مختلفة من هذه المادة. و يجب الانتباه إلى تجانس توزيع الملون ونوعه و عدم تنافره مع مكونات المضغوظة. تضاف الملونات على شكل محاليل (مع المحلول الرابط) وإذا كان الملون غير ذواب فإنه يضاف الى مزيج المساحيق

مشاكل الملونات

- تعيق معايرة المادة الفعالة في المنتج النهائي
- قد يكون لها تأثير سمي أحيانا

- يمكن أن تكسب المضغوطات لونا غير متجانس أحيانا بسبب هجرة الملون أثناء التجفيف

✕ المطعمات والمحليات

يمكن إضافة بعض المطعمات (طعم البرتقال أو الفريز مثلا) أو المحليات الصناعية (السكرين أو الأسبارتام) الى المضغوطات لإعطاء المذاق الجيد أو لتغطية مذاق سيء. إن معظم المطعمات حساس للحرارة لذا تضاف مع الطور الخارجي

✕ المواد الماصّة أو الممتزّة Adsorbents

تستعمل لتحضير مضغوطات تحتوي على مواد زيتية أو خلاصات سائلة حيث تمتاز بقدرتها على امتصاص هذه السوائل عند مزجها معها ومن ثم يصبح بالإمكان تحثيرها وضغطها
أمثلة: Avicel, magnesium carbonate, silica Kaolin,

✕ مواد مبللة

تضاف عندما تكون المواد الفعالة كارهة للماء وضعيفة الذوبان به (العوامل الفعالة على السطح

أنواع المضغوطات

❖ Effervescent tablets المضغوطات الفوارة

- هي مضغوطات تحتوي على زوج فوار
- يجب حلها في كأس من الماء قبل تناولها
- تتميز بسرعة انحلال عالية

* ميزاتها

- فعل دوائي سريع (المسكنات)
- تسهيل الامتصاص (الفيتامينات)
- تجنب تهيج أو تخريش المعدة (الأسبرين، كلور البوتاسيوم،..)
- جيدة التحمل والتقبل
- إمكانية إعطاء جرعات كبيرة
- عدم الالتصاق بجدران الأنبوب الهضمي

* تركيبها

حمض عضوي + ملح حمض الفحم لأساس قوي (أساس)

* أهم السواغات المستخدمة في المضغوطات الفوارة

- العوامل الرابطة: السكاكر، النشاء الذواب، PEG, PVP
- المواد المفككة
- المواد المزلقة : يجب أن تكون محبة للماء (بنزوات الصوديوم)
- الملونات: يمكن أن يخفي الملون أحياناً عدم ذوبان بعض المواد
- المحليات والمطعمات: من أجل تقنيع الطعم غير المقبول

* تحضير المضغوطات الفوارة

يمكن تحضيرها بالضغط المباشر أو التحثير الرطب المنفصل للحمض والأساس أو التحثير بالسوائل اللامائية.

❖ مضغوطات تحت اللسان Sublingual Tablets

عبارة عن مضغوطات صغيرة الحجم ذات شكل عدسي و سطح ناعم - مناسبة في الحالات التالية:

- ✓ المواد الفعالة التي تتخرب بفعل العصارات الهضمية
- ✓ المواد سيئة الامتصاص من الأنبوب الهضمي
- ✓ المواد الحساسة لفعل المرور الكبدي الأول first pass effect
- ✓ عندما يطلب التأثير السريع للدواء كما في حالة مضغوطات النتروغليسيرين لمعالجة الذبحة الصدرية

❖ المضغوطات الشدية Buccal Tablets

- الغاية منها هو التأثير الجهازى
- تطبق على الجوف الداخلى للخد حيث تلتصق عليه
- تتفادى المرور الكبدي الأول

❖ المضغوطات السريعة الذوبان Instant Dissolving Tablets

FDDT: fast dissolving dosage tablets

FDDF: fast dissolving dosage forms

- تحضر باستعمال سواغات ذوابة جداً في الماء
- تتحلل في الفم خلال أقل من دقيقة إذ تتميغ بعد وضعها على اللسان ويبلغ المريض السائل.
- تصلح للمسكنات، مضادات الاسهال، مضادات الاقياء، مضادات الحساسية،.....

Anytime, anywhere, without water

❖ المضغوطات المعدة للمضغ Chewable Tablets

- تمضغ قبل بلعها للإسراع في الحصول على التأثير الدوائي ولتسهيل أخذ المضغوة
- عموماً لا تحتاج إلى المفككات، لكن تضاف المفككات إلى الطور الداخلي (الحثيرات) لتفكيكها إلى مساحيق.
- تحتاج لمحليات ومطعمات (المانيتول).

❖ مضغوطات لتحضير محاليل الحقن تحت الجلد Hypodermic

Injection

- يتم حل هذا الشكل قبل تطبيقه حقناً
- لم يعد يستعمل هذا الشكل حالياً واستعيض عنه بالمساحيق التي تحل مباشرة قبل الحقن.

❖ مضغوطات الزرع تحت الجلد Hypodermic Implantation

- يتم زرع هذه المضغوطات تحت الجلد بواسطة جهاز خاص
- تحرر هذه المضغوطات المادة الفعالة ببطء (تأثير مديد).

أمثلة: الهرمونات الجنسية

❖ المضغوطات النسائية Vaginal Tablets

- درجة حموضة المهبل 4 – 4.5 وسبب ذلك يعود إلى تخمر السكاكر بفضل عصيات دودرلان.

يعتبر الوسط الحمضي هو وسط غير مناسب للنمو الجرثومي في المهبل ولذلك يفضل استعمال سكر اللاكتوز كمعد.

❖ المضغوطات الذوابة لتحضير محاليل الاستعمال الخارجي

- تنحل هذه المضغوطات في كمية محددة من الماء وتطبق خارجياً
- تستعمل غالباً من أجل فعلها المطهر

ثانياً - الأقراص التي تحضر بالقالب Molded Tablets

★ الأقراص السكرية Lozenges

أشكال صيدلية صلبة تحوي مادة دوائية أو أكثر في أساس سكري مطعم بحيث يبلغ وزن القرص 1 غ تقريباً. هذا الشكل مخصص ليزوب ببطء في تجويف الفم محرراً المادة الدوائية التي غالباً ما تكون ذات تأثير موضعي مثل: المطهرات، المسكنات الموضعية والمطهرات. كما يمكن أن يكون لها أحياناً تأثير جهازى مثل الأقراص الحلوية على الفيتامينات.

لا تحتوي هذه الأقراص على مادة مفككة، كما ويمكن أن تحضر بالضغط وتسمى حينها Troches.

★ الأقراص السكرية Pastilles

مستحضرات دوائية صلبة مطعمة مخصصة لتذوب ببطء في الفم.

أكثر ليونة من الأقراص السابقة، أساسها الغليسيرول والجيلاتين أو الصمغ العربي والسكر.

تستعمل الأقراص السكرية عموماً لتهدئة السعال وآلام الحنجرة والبلعوم كما شاع استعمالها مؤخراً كمنكه لرائحة الفم بإضافة منكهات مختلفة (نعناع، قرنفل، برتقال، ليمون...).

إن المحتوى العالي من السكر يزيد من احتمال نخر الأسنان كما يعد هذا الشكل غير مناسب لمرضى السكري.

ينتمي هذا الشكل لمجموعة OTC.

☒ تلبيس المضغوطات Coating of Tablets

تعني هذه التقنية تغطية كاملة ومستمرة للمادة الملبسة بغطاء ليس له أي تأثير فيزيولوجي

● التلبيس السكري Sugar Coating

يطبق شرابات سكرية على المضغوطات بتركيز مختلفة ثم يجفف الشراب بعد توزيعه بشكل متجانس على المضغوطات وتكرر هذه العملية حتى الحصول على السماكة المطلوبة.

○ الغاية من التلبيس السكري

- حماية المادة الفعالة من العوامل الخارجية
- تقنيع الطعم والرائحة غير المحببة
- يساعد على تلوين المضغوطات
- يزيد المقاومة الميكانيكية للمضغوطات
- تحسين شكل ولون المضغوطات
- إكسابها سطحاً أملساً يساعد على بلعها

● التلبيس بالطبقة الرقيقة Film Coating

تعتمد هذه التقنية على توزيع محلول مولد للفيلم بشكل متجانس على النواة (المضغوة الجاهزة مثلاً) وتبخيره ، ثم تكرر هذه العملية حتى الحصول على السماكة المطلوبة.

✓ أسباب التلبيس بالطبقة الرقيقة

- ♣ حماية مرتفعة للمادة الفعالة
- ♣ يمكن استعمال المذيبات العضوية في حالة المواد الحساسة للرطوبة
- ♣ التحكم بمكان وزمن التحرر

أنواع المضغوطات الملبسة بالطبقة الرقيقة

1- المضغوطات الملبسة تلبساً معدياً Gastric coated Tablets

تحرر هذه المضغوطات محتواها في المعدة، والغاية الأساسية من التلبيس حماية المادة الفعالة من العوامل الخارجية.

أمثلة عن مولدات الأفلام: ميتيل سيللوز – هيدروكسي بروبيل سيللوز

2- المضغوطات معدلة التحرر Modified Release Tablets

A-المضغوطات الملبسة تلبساً معوياً Enteric Coated Tablets

تستخدم هذه التقنية لحماية المادة الدوائية من التآكل في المعدة أو لحماية المعدة من تأثير المادة الدوائية.

مثال عن مولدات أفلام مستخدمة: خلاص فتالات السيللوز.

B-المضغوطات ذات التحرر المطول Sustained – Extended Release Tablets

Tablets

مضغوطات مصممة لتحرر محتواها من الدواء ببطء وعلى طول الأنبوب الهضمي خلال فترة زمنية طويلة.

من أمثلة مولدات الفلم المستخدمة : الأيتيل سيللوز

C-الأشكال الصيدلانية ذات التحرر الموجه Targeted Release

أشكال صيدلانية مصممة لتحرر محتواها عند وصولها إلى مكان معين في الجسم .

مثال: توجيه الأدوية للكولون Colon Targeting .

الأشكال الصيدلانية السائلة Liquid Dosage Forms

تعريف الأشكال الصيدلانية السائلة :

هي مستحضرات صيدلانية تتميز بقوام سائل ولها عدة أنواع : محاليل - معلقات - مستحلبات معدة للاستعمال الداخلي أو الخارجي
قد يكون لها تأثير موضعي أو تأثير جهازى.

1-المحاليل الصيدلانية Pharmaceutical Solutions

تعرف المحاليل الصيدلانية بأنها مستحضرات سائلة تكون فيها المادة الدوائية (أو مجموع المواد الدوائية) والسواغات منحلة في محل مناسب (أو مجموعة محلات مناسبة).

😊 محاسن المحاليل Advantages of Solutions

تمتاز المحاليل عن غيرها من المستحضرات الصيدلانية بعدد من المزايا

- 1- تجانس توزع المادة الدوائية
- 2- سهولة الاستخدام عبر الفموي (في حال هناك مشكلة في بلع الأشكال الصلبة)
- 3- سرعة امتصاص المادة الدوائية من قبل العضوية
- 4- إمكانية تعديل الجرعة
- 5- تناول بعض المواد المخرشة بشكل محاليل يخفف من تأثيرها المخرش بسبب تمديدها
- 6- يمكن تقنيع وتحسين طعم بعض المواد غير المستساغة وستر رائحتها من خلال إضافة مواد مطعمة ومنكهة ولهذا ميزة لدى الأطفال
- 7- سهولة تطبيق الأدوية الخارجية عندما تكون بشكل محلول

😊 مساوئ المحاليل Disadvantages of Solutions

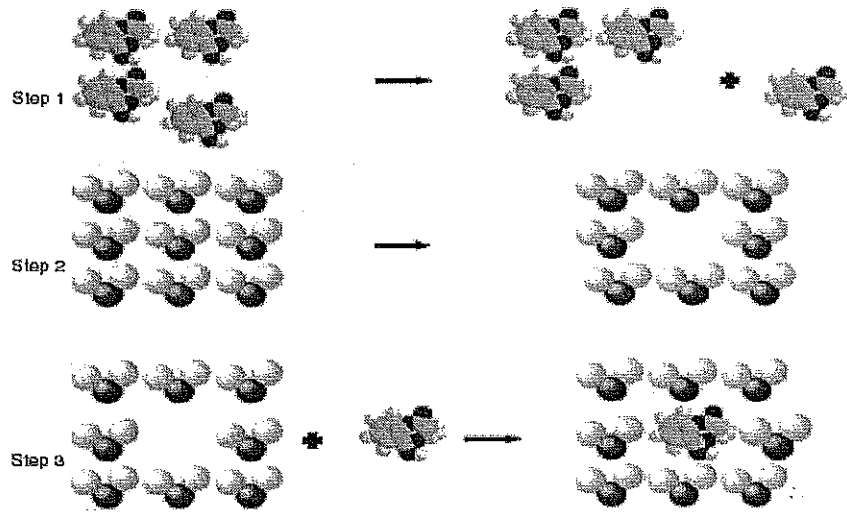
- ❖ حجمها كبير بالمقارنة مع الأشكال الصيدلانية الأخرى
- ❖ محاليل بعض المواد غير ثابتة وسريعة التآكل
- ❖ الانحلالية الضعيفة لبعض المواد الدوائية

انحلالية الأدوية Solubility of Drugs

- في المحاليل الصيدلانية يجب أن تبقى المادة الدوائية (مجموع المواد الدوائية) والسواغات منحلة خلال فترة Shelf Life
- تمتاز المواد الدوائية بأنها مختلفة بدرجة انحلالها في المحلات المختلفة.

تعرف الانحلالية Solubility بأنها أقصى كمية يمكن حلها في حجم معين من محل معين في درجة حرارة معينة وضغط معين ودرجة pH معينة.

مراحل انحلال الدواء



1- إزالة جزيئة الدواء من الطور الصلب

The removal of the drug molecule of the drug from the solid state

2- تشكيل تجويف في المحل

The formation of a cavity within the solvent

3- توضع جزيئة الدواء ضمن هذا التجويف

Accommodation of the drug molecule into the formed cavity

وتشمل هذه المراحل تحطم الروابط Solute- Solute و Solvent-Solvent

بالنسبة للمواد الدوائية فهناك عدة أنماط لانحلاليتها بالماء (وهو المحل المفضل لتحضير المحاليل الصيدلانية)

1-المادة تنحل بشكل جيد في الماء (عند درجة ال pH المختارة للمحلول) وهنا لا يواجه الصيدلاني المصنع أية مشكلة في تصنيع هذا المحلول.

2-انحلالية المادة الدوائية في الماء متوسطة (عند درجة ال pH المختارة للمحلول) أي أن الانحلالية هي أقل من الكمية المطلوب حلها من المادة الدوائية لتشكيل المحلول الدوائي المطلوب، يمكن في هذه الحالة تحسين الانحلالية من خلال استخدام طرق مختلفة مثل طريقة استخدام المحلات المساعدة أو العوامل الفعالة على السطح

3-انحلالية المادة الدوائية ضعيفة في الماء (عند درجة ال pH المختارة للمحلول) وحينها سنضطر لاستخدام كمية كبيرة من المحلات المساعدة أو العوامل الفعالة على السطح (سمية). في هذه الحالة من الأفضل تحضير هذه المادة بشكل صيدلي آخر (معلق Suspension مثلاً).

Solubility: Relative Terms

Descriptive Term

Parts of Solvent Required for 1 Part of Solute

Very soluble	Less than 1
Freely soluble	1-10
Soluble	10-30
Sparingly soluble	30-100
Slightly soluble	100-1,000
Very slightly soluble	1,000-10,000
Practically insoluble or insoluble	10,000 and over

❖ العوامل المؤثرة على سرعة انحلال المواد

❖ Factors affecting the dissolution rate of therapeutic agents

1- درجة الحرارة: تسرع الحرارة انحلال المواد

2- التحريك: يسرع التحريك انحلال المواد

3- أبعاد الجسيمات: كلما كانت الجزيئات أصغر كانت أسرع انحلالاً

4- اللزوجة: اللزوجة العالية تنقص من سرعة الانحلال

❖ العوامل المؤثرة على انحلالية المواد الدوائية

Factors affecting the solubility of therapeutic agents

تتعلق انحلالية المواد في محل معين وفي درجة حرارة معينة بعدة أمور منها : الخصائص الفيزيوكيميائية للمادة – المحل – حجم المحل المستخدم –
يمكن القول أن الشبيه يحل الشبيه فالمواد القطبية تنحل بشكل مفضل في المحلات القطبية والعكس بالعكس.

1- اختيار الملح المناسب

تتميز الأملاح عموماً بدرجة انحلال أعلى من الحموض والأسس المكونة لهذا الملح
فديكلوفيناك الصوديوم أكثر انحلالاً في الماء من الديكلوفيناك.

2- اختيار درجة ال pH المناسبة

- تتأثر درجة انحلالية الحموض والأسس الضعيفة (تتشرّد في الماء) بدرجة ال pH وبدرجة pKa الحمض الضعيف أو الأساس الضعيف.
- عموماً يزداد انحلال الأسس في الأوساط الحمضية ويزداد انحلال الحموض في الأوساط القلوية.
- المجال المقبول لدرجة ال pH للمحاليل الفموية تتراوح ما بين 5 – 8 ويمكن اختيار درجة الباهاء pH التي تزيد نسبة الشكل المتشرّد وبالتالي تزداد الانحلالية.
- تضاف عادة وقاءات معينة لضمان الحفاظ على درجة ال pH أثناء فترة التخزين والاستعمال للحفاظ على المادة والسواغات بشكلها المنحل.

3- استعمال المحلات المساعدة

يمكن استعمال محل مساعد أو أكثر لزيادة انحلالية المادة في الماء .
يجب الانتباه إلى الحدود المقبولة من حجوم المحلات المساعدة المستخدمة وأخذ السمية بعين الاعتبار.

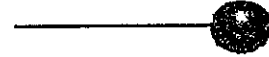
4- إضافة العوامل الفعالة على السطح

- هي عبارة عن مواد تمتلك جزء محب للماء وآخر محب للدهن.
- تتوضع هذه المواد عادةً بالتراكيز الصغيرة على السطح الفاصل بين طورين غير ممتزجين (مثل الماء والزيت) أما بالتراكيز العالية (أكبر من التركيز المزيلى الحرج) فهي تتجمع على بعضها

بشكل مزيلات تتوجه فيها الأجزاء المحبة للماء نحو الخارج (في حال كان المحل هو الماء) والأجزاء المحبة للدهن نحو الداخل كما هو واضح في الصورة.

- يمكن لهذه المزيلات أن تزيد انحلالية المواد المحبة للدهن من خلال إدخالها إلى داخل المزيلة ونحصل على محلول يبدو متجانساً.

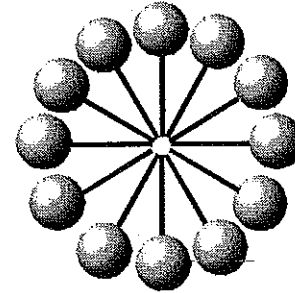
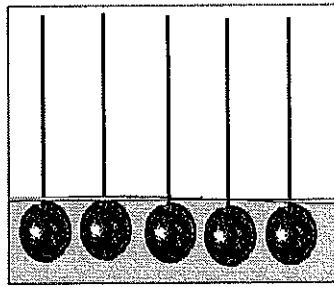
جزء محب للماء جزء محب للدهن



عامل فعال على السطح

هواء/زيت

ماء



مزيلة micelle

توضع العوامل الفعالة على السطح على السطوح الفاصلة بين طورين مختلفين

❖ أهم السواغات المستخدمة لتحضير المحاليل الصيدلانية

يجب أن تكون السواغات المستخدمة خاملة ولا تتنافر مع المواد الدوائية وتضاف عادةً للمحاليل لعدة أسباب (تحسين الطعم - الحفاظ على درجة pH ثابتة - حفظ المواد الدوائية من التلوث الجرثومي أو الأكسدة.....)

1-المحلات Solvents

يعتبر الماء من أكثر المحلات استخداماً لتحضير المحاليل بسبب تكلفته القليلة وعدم سميته

الماء المستخدم عادةً لتحضير المحاليل هو الماء المنقى purified water

تحضيره: يحضر الماء المنقى بعدة طرق مثل التقطير Distillation أو إمرار الماء على مبادلات الشوارد أو طرق أخرى.

نقاوته: عند تبخير 100 مل حتى الجفاف يجب أن تكون كمية المواد الصلبة المتبقية أقل من 1 ملغ لا يستخدم هذا النوع من الماء في المستحضرات الحقنية.

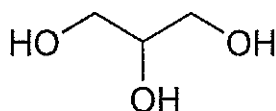
2 - المحلات المساعدة Co-Solvents

هي عبارة عن محلات مزوجة مع الماء وتستخدم لزيادة انحلالية بعض المواد في الصيغة الصيدلانية. أهم المحلات المساعدة :

❖ الكحول الإيثيلي CH₃CH₂OH Alcohol

- يستخدم لحل المواد قليلة الانحلال بالماء والتي تتحلل في الكحول
- يمكن أن يستخدم كمحل مساعد وحيد في الوصفة أو بالمشاركة مع محلات مساعدة أخرى.
- يمتاز الكحول بالسمية كما أن له تأثير على الجملة العصبية المركزية لذلك هناك شروط لاستخدامه منها الالتزام بالنسبة المئوية المسموحة حسب العمر وفي حال احتوى المستحضر على الكحول يجب ذكر ذلك على لصاقة الدواء.

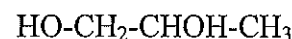
❖ الغليسرين Glycerin



يسمى أيضا الغليسيرول Glycerol
سائل خلو - شفاف - لزج ومزج مع الماء.

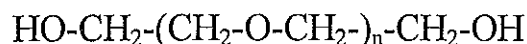
❖ البروبيلين غليكول Propylene Glycol

سائل لزج عديم الرائحة وعديم اللون يستخدم كمحل مساعد في المحاليل الصيدلانية كبديل أحيانا للغليسرين.



❖ البولي إيثيلين غليكول Poly(ethylene glycol) (PEG)

هو عبارة عن بوليمير مؤلف من عدد من الوحدات المتكررة من أكسيد الإيثيلين ethylene oxide . تعتمد الحالة الفيزيائية لهذه المادة على عدد الوحدات المتكررة (n) وبالتالي على الوزن الجزيئي. تستعمل عادة PEG 200 – PEG 400 كمحل مساعد في المستحضرات الصيدلانية.



3-العوامل المساعدة على الانحلال

بالإضافة إلى المحلات المساعدة، تستعمل طرق أخرى لزيادة انحلالية بعض المواد الدوائية في المحل (المحلات) المختارة.

من أهم هذه الطرق طريقة تشكيل المعقدات - إضافة العوامل الفعالة على السطح

أ- طريقة تشكيل المعقدات Complexation:

مثال حلالة اليود الغولية

انحلالية اليود في الماء هي 3000 : 1 أي ينحل 1 غرام من اليود في 3000 مل من الماء (انحلالية ضعيفة في الماء) وعندما يتشكل معقد ما بين اليود ويوديد البوتاسيوم ترتفع الانحلالية ويمكن أن تحوي هذه المحاليل 2% من اليود.

ب- العوامل الفعالة على السطح Surface Active Agents

تزيد المواد الفعالة على السطح (في حال أضيفت بكميات أعلى من التركيز المزيلى الحرج) من انحلالية المواد ضعيفة الانحلال بالماء من خلال تشكيل المزيلات .

4-الوقاءات Buffers

تضاف الوقاءات عادةً إلى المستحضرات الصيدلانية السائلة من أجل الحفاظ على درجة ال pH ثابتة أثناء فترة تخزين واستعمال المستحضرات السائلة، حيث أن تغيير درجة ال pH قد يؤدي إلى:

- ❖ تغيير انحلالية بعض المواد الموجودة في المستحضر أو
- ❖ قد يؤدي إلى تخریبها لأن ثبات العديد من المواد الدوائية يعتمد على وجودها في درجة pH معينة.

✓ أمثلة عن بعض الوقاءات المستخدمة:

- ❖ Acetate buffer (acetic acid and sodium acetate)
- ❖ Citrate buffer (citric acid and sodium citrate)
- ❖ Phosphate buffer (sodium phosphate and disodium phosphate)

5-المحليات Sweetening agents

تضاف المواد المحلية إلى المستحضرات السائلة المعدة للتطبيق الفموي من أجل تحسين وتقنيع طعم المواد الدوائية ذات الطعم غير المستساغ.
من أكثر المحليات المستخدمة :

sucrose, glycerol, sorbitol, saccharin sodium and aspartame.....

تستعمل المحليات الصناعية artificial sweeteners إما لوحدها أو بالمشاركة مع السكر لتخفيف تركيز السكر في الوصفة الصيدلانية.

6-العوامل الرافعة للزوجة Viscosity-enhancing agents

يتم رفع لزوجة المحاليل الفموية لسهولة تطبيقها كما أن رفع اللزوجة يقنع طعم بعض المواد الدوائية.

بعض المحاليل مثل الشرابات لا تحتاج عادةً إلى رافعات لزوجة إضافية.

أمثلة عن بعض رافعات اللزوجة

❖ بعض المشتقات السيللوزية :

- methylcellulose
- hydroxyethylcellulose
- hydroxypropylcellulose

❖ البولي فينيل بيروليديون PVP

❖ الجينات الصوديوم وغيرها

7-مضادات الأكسدة Antioxidants

تضاف مضادات الأكسدة عادةً لزيادة ثباتية المحاليل التي تحوي على مواد حساسة للأكسدة (تخرب كيميائي).

أمثلة عن مضادات أكسدة مستعملة في المستحضرات المائية:

Sodium sulphite, sodium metabisulphite, and ascorbic acid.

أمثلة عن مضادات أكسدة تستعمل في المحاليل الزيتية:

Butylated hydroxytoluene (BHT), butylated hydroxyanisole (BHA) and propyl gallate.

تستعمل مضادات الأكسدة عادةً بكميات صغيرة.

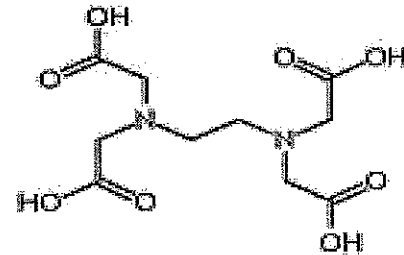
تحفظ المستحضرات السائلة الحاوية على مواد حساسة للأكسدة في أوعية عاتمة محكمة الإغلاق.

يمكن أن تستعمل العوامل الاستخلابية بالإضافة إلى مضادات الأكسدة:

العوامل الاستخلابية (عوامل مخلبة) **chelating agent**: مواد تشكل معقدات مع آثار المعادن الثقيلة والتي تساهم عادةً كوسائط تنشط تفاعلات الأكسدة.

مثال عن العوامل الاستخلابية :

EDTA (ethylene diamine tetra acetic acid)



8-المواد الحافظة Preservatives

تضاف العوامل الحافظة لحماية المستحضر المائي من التلوث والنمو الجرثومي .

يجب أن تحقق المواد الحافظة عموماً الشروط التالية:

- يجب أن تمتلك طيف تأثير واسع
- يجب أن تكون فعالة بتركيز قليلة
- يجب ألا تكون سامة
- يجب ألا تتداخل مع المواد الدوائية أو السواغات
- يجب أن تكون فعالة في درجة pH المحلول
- أن تكون ثابتة خلال فترة ال Shelf-Life

أمثلة عن مواد حافظة يمكن استعمالها فمويّاً

- **Benzoic Acid** and its salts (0.1–0.3%)
- **Sorbic Acid** and its salts (0.05–0.2%)
- methyl and propyl parahydroxybenzoates (0.001–0.2%): (in a ratio of 9:1).

The combination of these two preservatives enhances the antimicrobial spectrum.

Figure 1.4 Structural formula of (a) benzoic acid and (b) sorbic acid.

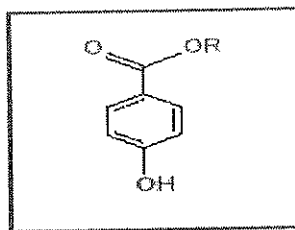
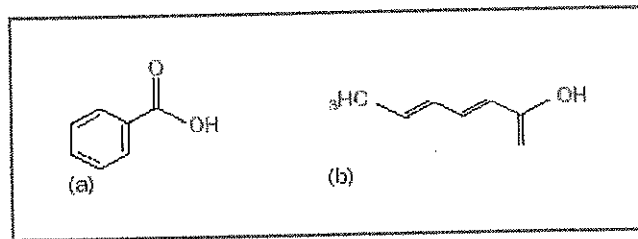


Figure 1.5 Structural formula for the parahydroxybenzoate esters (Parabens, where R refers to an alkyl group).

9-المنكهات والملونات Flavors and colourants

تضاف المواد المنكهة عادة لتقنيع الطعم غير المستحب وإعطاء المستحضر طعماً مناسباً .

Flavours that may be used to mask a **salty taste** include:

- apricot – peach – vanilla - mint.

– Flavours that may be used to mask a **bitter taste** include:

- cherry – mint - anise.

– Flavours that may be used to mask a **sweet taste** include:

- vanilla

– Flavours that may be used to mask a **sour taste** include:

- citrus flavours

الملونات: تضاف الملونات إلى المستحضرات السائلة لإعطائها لوناً مميزاً يتوافق عادةً مع الطعم (اللون الأخضر مع طعم النعنع واللون الأحمر مع طعم الفريز أو الكرز) ووجودها ليس شرطاً في المحاليل.

2. المعلقات Suspensions

- هي عبارة عن أشكال صيدلانية سائلة تحوي مواد دوائية غير ذوابة في الوسط السائلي وموزعة توزيعاً جيداً لضمان تجانس الجرعة.
- الوسط السائل قد يكون مائي أو زيتي.
- تحتاج المعلقات إلى سواغات إضافية لضمان تعليق المادة الدوائية وعدم ترسبها السريع (عوامل معلقة suspending agents).
- تستعمل المعلقات داخلياً أو خارجياً.
- يكتب على العبوة عادةً في حالة المعلقات: رج العبوة جيداً قبل الاستخدام

Shake well before use

ملاحظة: ستدرس المعلقات بشكل مفصل في الفصل القادم

3. المستحلبات Emulsions

- تتألف المستحلبات من طورين : طور داخلي عبارة عن قطيرات سائلة متجانسة ذات أبعاد محددة موزعة ضمن طور خارجي مستمر .
- عندما يكون الطور الداخلي عبارة عن قطيرات زيتية موزعة ضمن الماء يكون المستحلب من نمط زيت في الماء والعكس بالعكس.

لا بد من إضافة سواغات معينة لضمان توزيع القطيرات ضمن الطور المستمر (عوامل استحلابية).

ملاحظة: ستدرس المستحلبات بشكل مفصل في الفصل القادم

4. الشرابات Syrups

- هي عبارة عن محاليل مائية مركزة جداً من السكر أو أحد بدائله مع أو بدون مواد مطعّمة.
- تحوي مادة دوائية أو أكثر (أحياناً لا تحوي مواد دوائية حينها تسمى non-medicated syrups مثل شراب الكرز – شراب الكاكاو وتستخدم كمطعّمت).
- ملاحظة: السكاكر المستخدمة لتصنيع الشرابات هو السكروز عادةً، كما يمكن أحياناً استبدال السكر بالأسوربيتول 64% وأحياناً مزيج من الغليسيرين مع الأسوربيتول أو يمكن استعمال أحد السكاكر الصناعية حينها يكتب على المستحضر sugar free.

- المحلول الذي يحوي 85% من السكروز يسمى الشراب البسيط simple syrup (لا تضاف له مواد مطعّمة) أو مواد حافظة بسبب نسبة الماء القليلة لكن بعد التمديد قد نحتاج مواد حافظة
- يستخدم عادةً الماء المنقى Purified Water لتصنيع الشرابات.
- ملاحظة: ستدرس الشرابات بشكل مفصل في الفصل القادم

5. الأكاسير الفموية Oral Elixirs

- هي محاليل نقية مائية كحولية hydroalcoholic تصنع للاستخدام الفموي تضاف لها مواد مطعّمة مناسبة.
 - التراكيز المستخدمة من الكحول تختلف من وصفة لأخرى ويجب أن يستخدم التركيز الذي يحقق انحلال كل المواد وبقائها بشكل منحل.
 - يجب توخي الحذر في استعمال الكحول الذي يضاف عادة بتركيز أكبر من 10% وأحياناً أكبر من 40%.
 - تضاف أحياناً محلات مساعدة لتحسين الانحلالية وخفض نسبة الكحول اللازمة.
- من المحلات المساعدة: البروبيلين غليكول – الغليسرين وغيرها.
- المواد المحلية: تركيز السكر في الأكاسير أقل منه في الشرابات (انحلالية السكر في الماء أعلى من انحلالية السكر في الكحول) ولذلك فالأكاسير بحاجة لإضافة مواد محلية إضافية مثل محلول السوربيتول – المحليات الصناعية مثل سكرين الصودي....

- المطعّعات والملونات: جميع الأكاسير تحوي مطعّعات وملونات لرفع تقبل المريض
- بعض مكونات الأكاسير لها طبيعة عطرية لذلك تخزن في أوعية محكمة الإغلاق ولا تخزن في درجات حرارة عالية.
- تضاف أحياناً رافعات لزوجة لسهولة الاستخدام.
- في حال كانت نسبة الكحول في الأكاسير 10-12% : لا نحتاج لإضافة مواد حافظة

مثال:

أكسير الفينوباربیتال

Phenobarbital Elixir

Phenobarbital	4 gr
Orange Oil	q.s
Propylen Glycol	100 ml
Alcohol	14%
Sorbitol Solution	600 ml
Colour	q.s
Purified Water to make	1000 ml

6. الخلاصات والصبغات Extracts and Tinctures

الصبغات Tinctures هي عبارة عن محاليل سائلة (كحولية أو كحولية مائية) تحوي على مواد فعالة من العقار النباتي (تمديد الخلاصات) أو تحوي مواد كيميائية (مثل اليود).
نسبة الكحول تتراوح من 15-80%. يمنع الكحول بهذه النسبة النمو الجرثومي ويحافظ على المواد بشكلها المنحل. وقد تستخدم محلات مساعدة مثل الغليسرين.

7. المستحضرات المطبقة على الأغشية المخاطية الفموية**1- الغرغر الفموية Gargles**

هي محاليل مائية مركزة تحتوي في تركيبها عادةً على مواد مطهرة – مواد مؤكسدة – مواد مرجعة – مضادات حيوية – مسكنات ألم وغيرها.
يتم استعمال حجم معين من الغرغرة يعلق ضمن البلعوم عن طريق زفر الهواء ببطء عبرها و يتم بعد ذلك رمي السائل خارجاً.
تهدف عملية الغرغرة إلى جعل المحلول الدوائي بتماس وثيق مع البطانة الغشائية للبلعوم مما يحسن من التأثير الدوائي.
هناك غرغر فموية جاهزة للاستخدام Ready-to-use Solutions وأخرى مركزة جداً تحتاج إلى تمديد بالماء بنسبة معينة قبل الاستخدام.
وهناك غرغر تحضر من المساحيق أو المضغوطات بعد حلها في الماء قبل الاستخدام.

2- الغسولات الفموية Mouth Washes

هي محاليل مائية مركزة تحوي مادة فعالة أو أكثر ذات خصائص معطرة أو مطهرة أو مسكنة للألم. و هي مشابهة للغرغر لكنها تستخدم من أجل الأغشية المخاطية المبطننة للتجويف الفموي. يمكن استخدام الغسولات الفموية لهدفين علاجي و تجميلي. تستخدم الغسولات العلاجية من أجل تخفيف التهابات اللثة وتسوس الأسنان والتهابات الفم كما يمكن أن تستخدم الغسولات الفموية من أجل تسكين الألم للمرضى المصابين بأفات تقرحية في الفم. أما الغسولات التجميلية فتستخدم من أجل القضاء على رائحة الفم الكريهة من خلال استخدام مضادات بكتريا و مواد معطرة.

8. الماء العطري Aromatic Water والأرواح Spirits

الماء العطري هو محلول مائي لمواد طيارة عطرية وتستعمل على الأغلب كمواد منكهة ومعطرة. الأرواح: هي محاليل كحولية أو كحولية مائية (نسبة الكحول أكثر من 60%) تحوي مواد عطرية طيارة وتستخدم بشكل أساسي كمواد منكهة أو تستعمل عبر الفم للاستفادة من التأثيرات العلاجية للمواد العطرية أو تستعمل بالاستنشاق أو تطبق خارجياً.

9.الرحضات Enemas

هي محاليل صيدلانية معدة للتطبيق شرجياً وتستخدم عادةً لتفريغ الأمعاء أو تستخدم لأسباب علاجية أو تشخيصية. قد يكون لها تأثير موضعي (هيدروكورتيزون) علاج مساعد في حالات التهاب الكولون التقرحي، أو قد يكون للرحضات تأثير جهازى (أمينوفيللين). تستخدم الرحضات أحياناً من أجل تفريغ المعى أو تشخيص المعى السفلي.

مثال: رحضة كبريتات الباريوم

كبريتات الباريوم	120 غرام
صمغ عربي	30 غرام
نشاء	15 غرام
ماء مقطر	335 مل

الاستعمال: لفحص المعى السفلي بواسطة الأشعة

قد تكون الرحضات ذات أساس زيتي أو مائي وأحياناً السائل الزيتي هو المادة الفعالة. تضاف أحياناً رافعات اللزوجة من أجل زيادة زمن بقاء المستحضر في المستقيم وعدم تسربها.

10. المروخات Liniments

- هي محاليل سائلة (أساسها الزيت أو الكحول) أو مستحلبات، تطبق على الجلد (جلد مستمر وغير منقطع) مع فرك . مخصصة للاستعمال الخارجي فقط.
- تستعمل المروخات ذات الأساس الزيتي بشكل أساسي لعمل المساج.
- تحوي المروخات عدة مكونات منها:
- الكافور وميثيل ساليسيلات وهي Counterirritant تسبب احمرار الجلد بسبب توسع الأوعية وذلك يفيد في تخفيف الألم العضلي كما أن المساج يعزز من تأثيرها بتوسيع الأوعية.

11. الغسولات Lotions

- هي مستحضرات سائلة تحوي على مادة فعالة واحدة أو أكثر ضمن حامل مناسب تطبق على الجلد من غير فرك (تدليك). مخصصة للاستعمال الخارجي فقط.
- تكون الغسولات عادةً بشكل معلقات لمواد صلبة ضمن وسط مائي وقد توجد بشكل مستحلبات أو محاليل.

من الغسولات التي ذكرها دستور الأدوية الأمريكي:

غسول بنزوات البنزيل، غسول الأمفوتريسين ب، غسول الكالامين، غسول الكلوتريمازول، غسول الهيدروكورتيزون أسيتات، غسول النيساتين و غسول الريزورسين و الكبريت.

مثال: غسول بنزوات البنزيل

بنزوات البنزيل 350 غرام

تري إيتانول أمين 5 غرام

حمض الزيت 20 غرام

ماء مقطر 750 مل

الاستعمال: علاج الجرب

12. Collodions

هي مستحضرات صيدلانية سائلة تحوي البيروكسيلين (Pyroxylin) (nitrated cellulose) وخاصة رباعي نترات السيللوز (المستحصل من خلال معالجة القطن مع حمض السلفوريك والنترك) في محل هو عادةً مزيج الكحول والإيتر مع أو بدون إضافة مواد فعالة. مخصصة للاستعمال الخارجي.

Collodion : هو سائل نقي شفاف يحوي على البيروكسيلين في محل هو مزيج من الإيتر والكحول (3:1)، يشكل الكولوديون فلماً لاصقاً على الجلد بعد تبخر السواغ السائل. تستخدم هذه الآلية لترميم الجروح (لصق أطراف الجلد). لكن يتميز الفلم الناتج بأنه غير مرن ويسبب إزعاجاً على الجلد.

Flexible collodion : ينتج من خلال إضافة الكافور وزيت الخروع إلى الكولوديون مما يعطي للفلم الناتج مرونة أعلى.

13. Irrigations محاليل الإرواء

هي محاليل مائية (كبيرة الحجم) معقمة تستخدم لغسل تجاويف الجسم (المثانة – الأذن ...) أو الجروح، ويجب أن تكون معادلة لتوتر سوائل الجسم.

14. اللعابيات Mucilages

هي سوائل مائية لزجة ذات قوام هلامي لاصق . تستخدم كمود معلقة أو مواد استحلابية أو كماد لاصقة تضاف إلى المضغوطات أثناء التحضير. يمكن أن تكون المواد المستخدمة من أصل نباتي أو معدني أو حيواني.

أمثلة: لعابية الصمغ العربي – لعابية النشا – لعابية الجيلاتين – لعابية صمغ الكثيراء

أشكال صيدلانية أخرى:

التحاميل Suppositories

- تتألف التحاميل من أساس base (دسم أو منحل في الماء) يحمل المادة الدوائية.
- من الضروري أن تنصهر التحميلة أو تتحل وتندمج مع سوائل المستقيم في درجة حرارة الجسم.
- أساس التحميلة قد يكون دسماً مثل التريغليسيريدات و زبدة الكاكاو.
- أو أساس منحل بالماء مؤلف من الغليسيرين والجيلاتين ويستعمل هذا النوع من التحاميل عادةً كملين أو للاستعمال المهبل.
- كما يمكن استعمال مركبات البولي إيثيلين غليكول كأساس في التحاميل.

في حال حدوث امتصاص من الجزء السفلي للمستقيم لا يحدث مرور كبدي أول.

البیوض المهبلية Pessaries

- تطبق في المهبل
- الغاية الأساسية هي التأثير الموضعي وأحياناً التأثير الجهازى (لا تعاني المواد الدوائية الممتصة من المرور الكبدي الأول).

اللصاقات الجلدية Transdermal Patches

تطبق على الجلد وتقوم بتحرير منتظم للدواء الذي سيمتص عبر الجلد للدوران العام ولا تعاني المواد الممتصة بهذا الطريق من المرور الكبدي الأول.

أمثلة

لصاقات جلدية تحوي النتروجليسرين – موانع حمل هرمونية – النيكوتين

المراهم Ointments

هي مستحضرات نصف صلبة semi-solid تتألف من أساس مرهمي ointment base يحتوي على المادة الدوائية المنحلة أو المبعثرة فيه.

تطبق المراهم عادةً خارجياً على الجلد والأغشية المخاطية مثل المستقيم – المهبل – العين
هناك مراهم لا تحوي مواد فعالة non-medicated ointments تستخدم فقط لخواصها المزلفة أو المرطبة للجلد.

ملاحظة: المراهم ملتصقة وصعبة الإزالة لذلك لا تستخدم بكثرة كمستحضرات تجميل.

المعاجين Pastes

هي عبارة عن مراهم تحوي 50% من بودرة مبعثرة في أساس دسم، لزوجتها أعلى من المراهم.
تشكل المعاجين طبقة مستمرة في أماكن التطبيق وتطبق عادةً في الجالات الالتهابية.
قد تلعب دور مادة عاتمة (حماية من الشمس).
لكن لزوجتها العالية قد تسبب صعوبة في التطبيق ونشر المعجون على المنطقة المرادة.

الكريمات Creams

هي مستحلبات نصف صلبة معدة للتطبيق الخارجي.

المستحلبات من نمط زيت في ماء غسلها من الجلد سهل

المستحلبات من نمط ماء في زيت غسلها أصعب

الجيلات (Jellies) Gels

مستحضرات نصف صلبة تتألف من سواغ سائل (مائية غالباً) يضاف إليه بوليمير مثل صمغ الكثيراء – حمض الألجينيك - ميتيل سيللوز – كربوكسي ميتيل سيللوز يقوم بتحويل هذا السائل إلى شكل نصف صلب من خلال رفع اللزوجة.

تغليف الأشكال الصيدلانية

Packaging of Pharmaceuticals

تلعب العبوات دوراً هاماً في صناعة الدواء، إذ أن العبوة المناسبة تحفظ الدواء وتحميه من العوامل الفيزيائية كالضوء والرطوبة ومن التلوث الجرثومي، كما أنها وسيلة لكتابة أهم المعلومات عن الشكل الصيدلي الذي يحويه لذا يجب إعطاء العبوة أهمية لا تقل عن أهمية الدواء.

تصنف العبوات إلى:

عبوات موجودة بتماس مباشر مع الدواء (عبوة داخلية).

عبوات خارجية تحتوي العبوة الداخلية الحاوية على الشكل الصيدلاني.

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

❖ أن تكون العبوة مناسبة للشكل الصيدلي (سائل، صلب، لزج، غاز) بحيث يكون تناول الدواء منها سهلاً على المريض

❖ أن تقوم بحماية الدواء والمحافظة على ثباته طوال فترة التخزين والاستعمال

❖ ألا تتفاعل فيزيائياً أو كيميائياً مع الدواء حتى لا تغير تركيزه أو جودته

❖ أن تتمتع بنظام إغلاق جيد

❖ أن تكون مقاومة لظروف التصنيع والشحن والتخزين والتوزيع

تلعب العبوات عموماً دور وقاية وحماية للمستحضر الدوائي ووسيلة لعنونة الدواء وكتابة المعلومات الهامة عنه ولا تؤثر العبوة عادةً على استعمال الدواء إلا في بعض الحالات مثل الـ Aerosols (الحالات الهوائية والتي تلعب دوراً مهماً في تقديم الدواء للمريض).

1- الدور الوقائي للعبوات Protective Function of Packs

أحد أهم وظائف العبوة هي حماية الدواء من العوامل الخارجية التي قد تؤثر تأثيراً كبيراً على ثبات الدواء وفعاليته.

أهم هذه العوامل الخارجية:

الحرارة Temperature

تزيد الحرارة العالية من تخرب العديد من الأدوية وتتنقص بذلك من فترة صلاحيته. ليست هناك عبوات تحمي المستحضر من الحرارة العالية لذلك لا بد من ذكر الشروط التخزينية المثلى للدواء على عبوة الدواء (يخزن الدواء في البراد – يخزن في درجة حرارة الغرفة...).

الرطوبة Moisture

يمثل الماء مشكلة في ثبات العديد من المواد الدوائية كما أنه وسط ملائم للنمو الجرثومي كما أن وجوده ولو بنسب قليلة قد يسبب تخرب الشكل الصيدلي (المساحيق الفوارة مثلاً). لذلك توضع الأدوية عادةً في عبوات تحمي من الرطوبة وتضاف أحياناً ظروف تحوي السيليكا جل Silica Gel لضمان الحماية الجيدة من الرطوبة.

الضوء Light

تسعمل عادةً العبوات العاتمة أو الملونة للحماية من الضوء الذي قد يكون له تأثير مخرب للأدوية ويكتب على المستحضر: يحفظ بعيداً عن الضوء.

الغازات Gases

يشكل الأكسجين مشكلة في ثبات العديد من الأدوية (الأكسدة).

كما أن غاز CO_2 قد ينحل في الماء مسبباً انخفاضاً في درجة ال pH بسبب تشكيل Carbonic Acid وتعتبر العبوات البلاستيكية أكثر نفوذية لغاز CO_2 (أكثر ب 5 مرات) من غاز الأكسجين، لذلك تضاف المحاليل الموقية Buffers للوقاية من التغيرات في درجة ال pH .

التلوث الميكروبي

يجب أن تقلل العبوة قدر الإمكان من التلوث الميكروبي والذي قد يسبب تخرب الدواء وأضرار صحية. تعتبر غطاء العبوة الجزء الهام الذي يجب أن يضمن عملية إغلاق محكمة. في حالة الأشكال العقيمة يتم اختيار العبوات التي ستتحمل الشروط التعقيم المختلفة (الحرارة مثلاً). تضاف المواد الحافظة في حالة المستحضرات المعدة للاستخدام المتعدد.

2- العنونة

أنواع العبوات Types of Packs

العبوات الزجاجية تخصص عادةً لتعبئة الأشكال السائلة، وتكون ذات عنق ضيق لتعبئة السوائل. كما يمكن استخدامها لتعبئة الأشكال الصلبة.

يجب استعمال الزجاجات بنية اللون **Light resistant container** في حالة الدواء الحساس للضوء، إذ تبين أن نسبة لا بأس بها من المواد الدوائية تتخرب بفعل الضوء وتحتاج للحماية منه.

أما العبوات البلاستيكية اللدنة فتخصص لتعبئة الأشكال الصلبة ونصف الصلبة (المراهم-الكريمات-المعاجين..) وتمتاز بخفة وزنها وسهولة استعمالها ومقاومتها للصدمات، كما أن المريض يفضل أحياناً الأوعية البلاستيكية القابلة للضغط عند إعطاء المستحضرات العينية أو الأنفية. ولكن من مساوئ هذه العبوات أنها تسمح بنفوذ الرطوبة والأكسجين من خلال جدارها اللدن حيث يساعد ذلك على تخرب بعض المواد، لذا يجب دراسة هذا النوع من العبوات جيداً لتأمين ثبات الدواء الذي تحويه.

- هناك عبوات معدة للقطورات العينية والأنفية والأذنية تحوي قطارة مرقمة.
- عبوات خاصة بالمراهم والكريمات وهي مصنوعة من الألمنيوم أو البلاستيك.
- عبوات الأشربة ذات الحجرات الصغيرة blisters للمضغوظات والتحاميل والمحافظ مصنوعة من البلاستيك الشفاف أو الألمنيوم أو كليهما وهي الأكثر شيوعاً في العبوات مفردة الجرعة.
- عبوات كرتونية معدة لتعبئة الظروف الحاوية على المساحيق والحقنات.

Compliance Packaging العبوات المطاوعة

وتساعد المرضى على أخذ أدويتهم حسب الجدول الزمني الموصوف
مثال مانعات الحمل الفموية.

العبوات المقاومة للأطفال Child-Resistant Packaging

وهي عبوات ذات طريقة إغلاق محكمة يصعب على الأطفال فتحها حرصاً على حياتهم من الحوادث
التي تقع جراء تناولهم أدوية وقعت بين أيديهم .

المتطلب الدستوري: على الأقل 85% من الأطفال يجب أن يكونوا غير قادرين على فتح هذه العبوة وأكثر
من 90% من البالغين يجب أن يكونوا قادرين على فتحها.

يجب التمييز ما بين العبوة مفردة الجرعة **Single Dose Container** المخصصة لجرعة واحدة ولا
يمكن إعادة إغلاقها بعد فتحها وتشمل الأمبولات المغلقة بالصهر **fusion sealed ampoules** مثلاً.

والعبوة متعددة الجرعة **multiple dose container** وهي عبوة تسمح بسحب أقسام متتالية من
محتواها دون أي تبدل في تركيز الدواء أو تعريض جودة المستحضر أو نقاوته للضرر، من أمثلتها
الفيالات **vials**.

عنونة الأدوية Labeling of Drugs

✕ تدخل عنونة الأدوية ضمن شروط تحضير الدواء، إذ يجب على الصيدلي عنونة الدواء المحضر حسبما تنص عليه التشريعات الصيدلانية على بطاقة يتم لصقها على العبوة الداخلية.

✕ لا يقتصر توصيف المستحضر على اللصاقة الطبية فقط وإنما يجب تغليف المستحضر الجاهز بعبوة كرتونية تحمل نفس المعلومات السابقة إضافة إلى نشرة داخلية **leaflet** مرافقة للمستحضر تكتب بأكثر من لغة وتحتوي كل المعلومات المتعلقة بهذا المستحضر من حيث التركيب والجرعات والاستطبابات والتحذيرات، ويكتب على العلبة من الخارج سعر الدواء أيضاً.

✕ أهم المعلومات التي يجب على المصنع كتابتها على عبوة الدواء

- تركيب الدواء: الاسم المعتمد للدواء أو غير مسجل الملكية **non-proprietary name** (الاسم العلمي للدواء).

- اسم المصنع أو المعبئ أو الموزع للمنتج.

- تحديد كمية الدواء الموجودة بوحدة الوزن أو الحجم أو الوحدة الجرعية.

- ملاحظة بالنسبة للشرابات يشير الرقم المكتوب بعد الاسم التجاري إلى كمية الدواء الموجودة عادةً في حجم معين:

مثال

Ogmentinine 457

Each 5 ml contains 400 mg Amoxicillin (as the trihydrate) and 57 mg Clavulanic Acid (as the potassium salt)

60 ml الحجم النهائي للمعلق 60 مل

- الشكل الصيدلي الذي يحوي المادة الدوائية (كبسولة – مضغوظة – مرهم ...)

- المقدار الصافي للدواء المحتوي في العبوة أو في حجم محدد من السواغ السائل.

- عدد الوحدات الجرعية **unit dosage form** (مثلاً 50 مضغوظة – 50 تحميلة...)

- عبارة: بصرف بموجب وصفة طبية: "RX – only" أو أي عبارة تحذيرية:

Attention (Warning): to be dispensed only by medical prescription and according to medical advice

تنبيه: لا يصرف إلا بموجب وصفة طبية وحسب إرشادات الطبيب

- تعليمات التخزين الخاصة:

يجب أن يخزن الدواء في ظروف خاصة طيلة الفترة التخزينية لضمان ثبات الدواء.

حسب USP يتم تحديد الظروف التخزينية كما يلي:

Cold Place: not exceeding 8 °C (2 – 8 °C) ,

Refrigerator 2-4 °C

Cool Place: 8 – 15 °C بارد بشكل معتدل

Freezing: (-10°C) – (-20°C)

Protect from Freezing أحياناً يذكر

Room Temperature (RT): 20 - 25°C ±5 °C (15 -30 °C)

Warm: 30 – 40 °C

Excessive Heat: more than 40 °C

رقم الوجبة (Batch NO.) Batch number ويرمز لها أحياناً LOT NO.

- تاريخ التصنيع (Manufacturing Date (MFG. Date)

- تاريخ نهاية الصلاحية (Expiry Date)

- رقم الترخيص (License Number (LIC. No.)

- عبارة تذكر بالرجوع إلى النشرة الداخلية لمعرفة معلومات أكثر:

- انظر النشرة المرفقة See enclosed leaflet

- عبارة: يمكن أن يسبب الإدمان: WARNING: may be habit forming

- تعليمات خاصة بالاستعمال أمثلة:

▪ خضّ الزجاجة جيداً قبل الاستعمال "Shake well before use".

▪ الدواء قد يلون البول This medication may color the urine

▪ يمكن أن يسبب النعاس May cause drowsiness مثال الكلورفينيرامين

▪ يجب عدم مضغ الشكل الصيدلي Not chewed

▪ تبتلع كاملة swallowed whole

▪ لا تستعمل داخلياً Not to be taken- not for internal use

- الإشارة إلى أن الدواء للاستعمال الخارجي فقط "For external use" ويحظر استعماله داخلياً "كالغراغر أو المحاليل المطهرة ذات الاستعمال الخارجي أو الغسولات".
- عبارة: لا يُعاد مرة أخرى.

يحفظ بعيداً عن متناول يد الأطفال Keep out of the reach of children
وغيرها من التعليمات التي تختلف من دواء لآخر ومن شركة لأخرى.

أهم المعلومات التي تكتب على النشرة الطبية:

الاسم التجاري للمستحضر ونوع الشكل الصيدلي (كبسولات – شراب – بودرة ..).

تركيب الدواء Composition

ويذكر فيه الاسم العلمي للدواء أو مجموعة الأدوية الموجودة في الشكل الصيدلي وقوة الدواء.

الاستطباب Indication – Action – Use

ما هي دواعي استعمال هذا الدواء : مضاد فطري – مضاد حيوي

آلية العمل Mechanism of action

آلية تأثير هذا الدواء في الجسم : مثلاً آلية تعديل الحموضة (موضعية أو جهازية).

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

امتصاص الدواء – استقلابه – إطراره ...

التداخلات الدوائية – الدوائية Drug-Drug Interaction

ماهي أهم الأدوية التي لا يجوز استخدامها مع هذا الدواء.

التداخلات الدوائية الغذائية Drug-Food Interaction

موعد تناول الدواء بالنسبة للطعام (على معدة فارغة – مع الطعام – قبل الطعام بفترة معينة...).

مضادات الاستطباب Contraindications

وتعني موانع استعمال هذا الدواء (الربو – القرحة – ارتفاع ضغط الدم – الحمل والإرضاع...).

تحذيرات Cautions

تذكر الحالات التي يجب استخدام الدواء فيها بحذر.

Side Effects الآثار الجانبية

أهم الآثار الجانبية التي يحدثها هذا الدواء في جسم الانسان.

Dosage الجرعة

مثلا كبسولتين 3 مرات يوميا أو ملعقة صغيرة من الشراب مرتين يوميا....

Storage التخزين

يخزن الدواء في درجة حرارة الغرفة – أو البراد – تجنب التجمد...

Overdosage فرط الجرعة

أحيانا يذكر طريقة معالجة فرط الجرعة: مثلا غسيل المعدة – إعطاء مقيئات ...

نوع العبوة

مثلا: عبوة زجاجية عاتمة

وتختلف الشركات الدوائية في كمية المعلومات المكتوبة على النشرة المرفقة.

بعض التعاريف والحسابات الصيدلانية

◀ قوة الدواء Strength

تشير قوة الدواء إلى كمية الدواء في الشكل الصيدلي أو الوحدة الجرعية (مضغوظة – كبسولة – تحميلة ...).

يمكن التعبير عن قوة الدواء بطرق مختلفة:

السوائل : كمية الدواء في حجم معين

مثال:

125 mg / 5 ml Ampicillin Susp.

500 mg/ 5 ml

بالنسبة للمستحضرات الموضعية والحقن: كمية في المليليلتر أو الغرام

400 µg / mg Naloxone HCl inj.

Terbutaline sulphate nebulizer sol. 2.5 mg / ml

Chloramphenicol eye drops 0.5%

نسبة مئوية

Ketoconazole cream 2%

25% Benzyl benzoate

Lidocaine inj. 0.5 %

بالنسبة للمضغوظات والكبسولات والتحاميل : يعبر عن قوة الدواء بالكمية الموجودة في هذه الوحدة. مثال
عيارات ديكلوفيناك الصوديوم : 100 - 50 - 25 - 12.5 .

◀ الجرعة Dose: هي كمية الدواء المتناولة في كل مرة

قد يعبر عنها بوزن الدواء 500 ملغ مثلاً أو حجم محلول الدواء 5 مل – 2 قطرة أو بعدد الوحدات الجرعية dose unit forms (كبسولتين – نصف مضغوظة ..) .
أو بعض المقادير الأخرى مثل (2 بخة – 1-2 إنش من المرهم..)

◀ النظام العلاجي Dosage Regimen: يشير النظام العلاجي إلى تكرار الإعطاء أو

عدد الجرعات المعطاة خلال فترة زمنية معينة

مثال:

5 ml twice a day – cream night and morning , 3 tablets twice a day ...

◀ الجرعة اليومية **Total daily dose**: تحسب من الجرعة وعدد مرات الإعطاء

في اليوم الواحد

أحيانا يكتب مقدار الجرعة العظمى اليومية لبعض الأدوية التي يكتب بجانبها الطبيب: تؤخذ عند الحاجة .

مثلا الجرعة العظمى من الباراسيتامول هي 4 غرامات في اليوم **4 g per day**

من الحسابات الهامة: النسبة المئوية

أحيانا يعبر عن نسبة الدواء في سواغ معين بالتعبير **1: 10** وتعني 1 جزء في 10 أجزاء

مثال لديك محلول السكروز 1:10 ، احسب النسبة المئوية للسكروز في المحلول السابق؟
الحل:

1 غرام سكروز موجودة في 10 غرام

X غرام موجودة في 100 غرام

$$X = 10 \% \text{ w/w}$$

مثال: لدينا مادة 0.1 % w/w

0.1g in 100 g

1000 g 1 g in

1: 1000

مثال : لديك مادة محلوقة في الماء بنسبة 1:2500 ما هي النسبة المئوية

الحل:

1 g in 2500

X g in 100

$$X = 0.04\%$$

مثال: شراب حجمه 100 مل وتحتوي 300 ملغ ، ما هي كمية الدواء الموجودة في 5 مل

300 mg in 100 ml

X g in 5 ml

$$X = 15 \text{ mg}$$

مثال: احسب النسبة المئوية لمادة كربونات المغنيزيوم في الصيغة التالية

15 g	Magnesium Carbonate
820 g	Sucrose
1000 ml	Water q.s to

$$15 \text{ g in } 1000 \text{ ml}$$

$$X \text{ g in } 100 \text{ ml}$$

$$X = 1.5 \% \text{ w/v}$$

مثال: احسب النسبة المئوية للبارافين السائل في الصيغة التالية

14 g	Liquid paraffin
38 g	Soft paraffin
12 g	Hard paraffin

الحل:

$$14 + 38 + 12 = 64 \text{ g}$$

$$14 \text{ g liquid paraffin in } 64 \text{ g}$$

$$100 \text{ g} \quad X \text{ g in}$$

$$X = 21.88\% \text{ w/w}$$

يجب على الصيدلي أن يكون قادراً على حساب جرعة الدواء – الكمية الكلية للدواء التي يجب أن تغطي النظام العلاجي للفترة المحددة.

فالطبيب يكتب عيار الدواء وعدد مرات التطبيق لكن على الصيدلي أن يحسب عدد العبوات اللازمة (قد يلزم أكثر من عبوة شراب مثلاً).

مثال: معلق يحوي الأموكسيسيلين Amoxicillin عياره 125 ملغ / 5 مل – حجم المعلق 70 مل، وصف الطبيب ضرورة تناول المريض لمعلقتي شاي ثلاث مرات في اليوم ولمدة 7 أيام، كم عبوة تلزم من الشراب؟

الحل

$$2 \times 5 = 10 \text{ ml}$$

$$10 \times 3 = 30 \text{ ml per day}$$

$$30 \times 7 = 210 \text{ ml for 7 days}$$

هذا يعني أن المريض سيحتاج إلى 3 عبوات.

مثال: كبسولة عيار 500 ملغ

المطلوب تناول كبسولة واحدة ثلاث مرات يوميا لمدة 10 أيام

البليستر يحوي 5 كبسولات والعبوة فيها 2 بليستر

فكم عبوة سيحتاج المريض خلال فترة المعالجة؟

الحل:

يحتاج المريض يوميا 3 كبسولة

لمدة 10 أيام سيحتاج المريض 30 كبسولة

أي المريض سيحتاج 3 عبوات من الدواء

يعبر عادةً عن جرعة الدواء الذي يوجد بشكل سائل برقم يعبر عن كمية الدواء الموجودة في حجم معين
مثلا:

$$10 \text{ mg / ml} - 1.2 \text{ g / 20 ml}$$

مثال: أكسير الأموباربيتال يحتوي 8 غرام منه في اللتر

كم ملغ منه موجود في 5 مل

$$8 \text{ g} = 8000 \text{ mg / 1 lit.}$$

$$= 40 \text{ mg / 5 ml}$$

مثال: طفل وزنه 12 كلغ يجب أن يحصل على 6 ملغ فينيتوين لكل كلغ يوميا

كم مل من معلق الفينيتوين الحاوي على 30 ملغ لكل 5 مل يجب أن يأخذ هذا الطفل يوميا؟

$$6 \text{ mg / kg}$$

$$6 \times 12 = 72 \text{ mg / 12 kg}$$

المعلق يحوي

$$30 \text{ mg / 5 ml}$$

$$72 \text{ mg / ? ml}$$

$$72 \text{ g / 12 ml daily}$$

مثال: وصف طبيب مضغوطات تحوي **Orphenadrine**

2 مضغطة كل 8 ساعات لمدة 28 يوم

قوة المضغطة 50 ملغ

كم مضغوظة يحتاج المريض

الحل: الجرعة: 2 مضغوظة

3 مرات في اليوم ولمدة 28 يوم

$$168 = 28 \times 2 \times 3 \text{ مضغوظة}$$

مثال:

Sodium Valproate oral Sol.

100 mg to be given twice daily for 2 weeks

Strength: 200 mg / 5 ml

كم مل نحتاج من هذا الدواء ؟

الحل:

2.5 مل مرتين يوميا لمدة 14 يوم

$$2.5 \times 2 \times 14 = 70 \text{ ml}$$

مثال: معلق 5 غرام مادة فعالة بشكل بودرة، مكتوب على العبوة يضاف ماء حتى 200 مل
المطلوب احسب الكمية الموجودة في 5 مل

الحل:

5 g in 200 ml

X g in 5 ml

$$X = 125 \text{ mg} / 5 \text{ ml}$$

الوصفة الطبية The Prescription

الوصفة الطبية هي عبارة عن ورقة تحتوي على دواء أو عدة أدوية تكتب من قبل شخص مختص مثل الطبيب .

الغاية من الوصفة صرف دواء معين بجرعة معينة لشخص معين ويمكن اعتبارها العلاقة الأساسية ما بين واصف الدواء (الطبيب) وصارف الدواء (الصيدلي) والمريض.

هناك نوعان من الأدوية بالنسبة لصرفها:

أ- الأدوية التي لا تحتاج إلى وصفة طبية لصرفها وتسمى:

Non prescription Drugs or Over the Counter drugs

ب- الأدوية التي لا تصرف إلا بموجب وصفة طبية

Prescription Drugs وبعض المراجع تسميها:

POM: Prescription only medicines

أقسام الوصفة Parts of Prescription

- معلومات عن واصف الدواء: اسمه – درجته العلمية – العنوان – رقم الهاتف
- أما في حال جاءت الوصفة من قبل مشفى فيكتب اسم المشفى والعنوان وتوقيع الطبيب
- معلومات عن المريض: العمر – العنوان – الاسم
- عنوان الوصفة **superscription** : ويكتب **RX** ويعني **you take**
- محتويات الوصفة **Inscription** : يكتب فيها اسم وجرعة الدواء وطريقة الاستعمال باختصار
- تاريخ كتابة الوصفة
- معلومات إضافية مثل: اصرف كما هو مطلوب
- توقيع الواصف (الطبيب)

من أهم واجبات الصيدلي أن يتم صرف الوصفة بالشكل المناسب والذي يضمن الفائدة الطبية للمريض. كما أن مهمة الصيدلي الأساسية تكمن في تقديم الشرح الكافي عن استعمال الدواء بالشكل الصحيح .

مراحل صرف الوصفة الطبية

A. تلقي الوصفة:

من المهم أن يتلقى الصيدلي بنفسه الوصفة الطبية وأن يقدم الأدوية إلى المريض نفسه (تواصل فعال ما بين الصيدلي والمريض).

B. قراءة الوصفة:

يجب أن يكون الصيدلي على دراية تامة بالأدوية وأهم المعلومات المتعلقة بها مثل:

1- الاسم العلمي للدواء Generic Name

اسم معترف به من قبل منظمة الصحة العالمية (WHO (world health organization وكتابته موحدة في جميع المراجع.

ويسمى أيضا Non-proprietary Name

2- الاسم التجاري Brand Name - Trade Name

هو اسم تختاره الشركة المصنعة

ماركة مسجلة : لا أحد يحق له استخدام هذا الاسم

بعد 15 سنة من تصنيع الدواء يمكن أن تستعمل شركات أخرى هذا الاسم.

3- الشكل الصيدلي Dosage Form

بعض الأدوية توجد بعدة أشكال صيدلية مثلا **Glyceryl trinitrate** يوجد بشكل مضغوطات – لصاقات جلدية – مضغوطات معدلة التحرر – حقن – مراهم.. فعلى الصيدلي أن يكون على علم بهذه الأشكال وأن يختار الشكل الموصوف في الوصفة الطبية.

4- قوة الدواء Strength

تشير قوة الدواء إلى كمية الدواء في الشكل الصيدلي أو الوحدة الجرعية (مضغوظة – كبسولة – تحميلة (...).

5- الجرعة Dose

هي كمية الدواء المتناولة في كل مرة وقد يعبر عنها بوزن الدواء 500 ملغ مثلا أو حجم محلول الدواء 5 مل – 2 قطرة أو بعدد الوحدات الجرعية **dose unit forms** (كبسولتين – نصف مضغوظة ..) أو بعض المقادير الأخرى مثل (2 بخة – 1-2 إنش من المرهم..).

6- النظام العلاجي Dosage Regimen

يشير النظام العلاجي إلى تكرار الإعطاء أو عدد الجرعات المعطاة خلال فترة زمنية معينة
مثال:

5 ml twice a day – cream night and morning , 3 tablets twice a day..

7-الجرعة اليومية Total daily dose

تحسب من الجرعة وعدد مرات الإعطاء

أحيانا يكتب مقدار الجرعة العظمى اليومية لبعض الأدوية التي يكتب بجانبها الطبيب: تؤخذ عند الحاجة.
مثلا الجرعة العظمى من الباراسيتامول هي 4 غرامات في اليوم (4 g per day) .
مثال:

Brufen ® tablets 200 mg

2 tab. 3 times a day

Dosage form: tablet

Strength: 200 mg

Dose: 400 mg

Dosage Regimen: 400 mg 3 times a day

Total daily dose: 1200 mg

Generic Name: Ibuprofen

Length of treatment: 14 days

على الصيدلي أن يكون على علم ببعض المقادير الصيدلانية الهامة

1Litr = 1000 ml

1 mg = 1000 µg

Teaspoonful (tsp) = 5 ml

1 Kilogram = 2.2 pound

Tablespoonful = 15 ml (3 teaspoons)

1grain = 64.8 mg

1 pint (pt) = 473 ml

1 gallon (gal) = 3785 ml

1fluid ounce (oz) = 29.57 ml

C. صرف الأدوية Dispensing: إن صرف الأدوية عملية هامة تقع على عاتق الصيدلي مع تقديم أهم المعلومات التي تفيد المريض كما يجب على الصيدلي أن يكون قادرا على كشف الأخطاء الموجودة في الوصفة وتكمن مهمة المريض: التقيد بإرشادات الطبيب والصيدلي والالتزام بتناول الدواء.

جرعة الدواء Drug Dose - Dosage

جرعة الدواء:

هي مقدار مُحدد من مادة دوائية تؤدي إلى رد فعل معين في العضوية، وتُقَدَّر بالغرام أو أجزائه أو بالمليتر أو أجزائه. يمكن لهذا المقدار أن يتغير اعتمادًا على المتطلبات الخاصة بكل مريض.

معايير الوزن والحجم

يتم تحديد المقادير الدوائية بواسطة المقاييس الوزنية كالميزان، أو المقاييس الحجمية كأدوات قياس الحجم (مقياس مدرج - ممص..).

وتقدر وحدة الوزن بالغرام وأجزائه، ووحدة الحجم بالميليلتر وأجزائه

سنتيمتر	$\text{cm} = 0.01 \text{ m} = 10^{-2} \text{ meter}$
مليمتتر	$\text{mm} = 0.001 \text{ m} = 10^{-3} \text{ meter}$
ميكرو متر	$\mu\text{m} = 0.000001 \text{ m} = 10^{-6} \text{ meter}$
نانو متر	$\text{nm} = 0.000000001 \text{ m} = 10^{-9} \text{ meter}$
غرام	$\text{g} = 0.001 \text{ kg} = 10^{-3} \text{ kg}$
مليغرام	$\text{mg} = 10^{-6} \text{ kg} = 10^{-3} \text{ g}$
ميكروغرام	$\mu\text{g} = 10^{-9} \text{ kg} = 10^{-6} \text{ g}$

ليتر	$\text{L} = 1000 \text{ mL}$
مليالتر	$\text{mL} = 0.001 \text{ L}$

يتم التحضير أحياناً باستعمال النسبة المئوية وفق القواعد التالية:

- النسبة المئوية و/و (W/W) تعني عدد الغرامات الموجودة في 100 غ
- النسبة المئوية و/ح (W/V) تعني عدد الغرامات الموجودة في 100 مل
- النسبة المئوية ح/ح (V/V) تعني عدد المليليترات الموجودة في 100 مل

أنواع الجرعات:

هناك الجرعة الفعالة - الجرعة الفعالة الدنيا - الجرعة السامة الدنيا - الجرعة السامة

• **أقل جرعة فعالة (الجرعة الفعالة الدنيا):** هي أقل جرعة تبدأ عندها التأثيرات العلاجية بالظهور

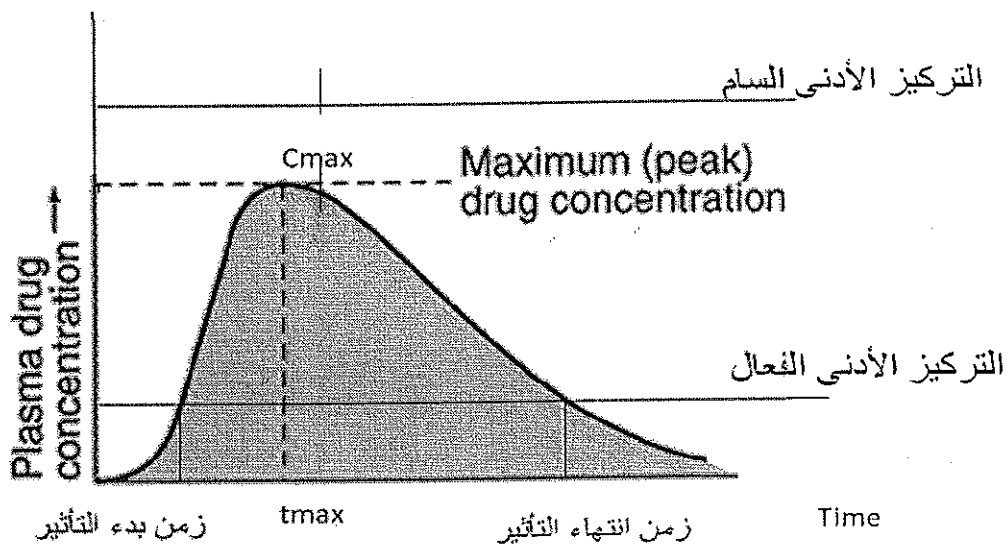
• **الجرعة الفعالة:** هي الجرعة التي تحدث التأثيرات العلاجية المطلوبة وتقع بين أقل وأعلى جرعة فعالة

• **أقل جرعة سامة (الجرعة السامة الدنيا):** هي الجرعة التي يبدأ عندها التأثيرات السامة

أحياناً تُحدد جرعة الدواء تأثيره:

فمثلاً: البنتوباربيتال Pentobarbital بجرعة 20 ملغ مهدئ وجرعة 100 ملغ منوم.

يمكن فهم أنواع الجرعات من خلال منحنى التراكيز البلاسمية بدلالة الزمن:



- يعبر هذا المنحنى عن تغير التراكيز الدموية مع الزمن بعد إعطاء جرعة معينة فمويًا (مضغوطة مثلاً)

العوامل المؤثرة على جرعة الدواء Factors Affecting Drug Dosage

هناك عدة عوامل تؤثر على جرعة الدواء وفعاليتها ومنها: العمر، وزن الجسم، مساحة سطح الجسم، الجنس، الحالة المرضية، تحمل الدواء، المعالجة الدوائية المترافقة، توقيت إعطاء الدواء، الشكل الصيدلي وطريق الإعطاء وغيرها.

أولا- العمر Age

يعد عمر المريض أحد أهم الاعتبارات في تقدير جرعة الدواء وهو اعتبار هام بشكل خاص في علاج الأطفال وكبار السن.

أ- الأطفال Paediatric

تكون الوظائف الكبدية والكلى لدى الأطفال (خصوصاً حديثي الولادة) غير مكتملة مما يؤدي إلى تراكم الدواء ووصوله لمستويات سامة.

كان الأطفال قديماً يُعطون جرعات مقدرة بأجزاء من جرعة البالغ ويتم تقديرها بصيغة معتمدة على العمر. مثلاً:

- الجرعة العظمى للأطفال دون الرابعة عشرة هي 1/2 جرعة البالغ.
- الجرعة العظمى للأطفال دون السابعة هي 1/3 جرعة البالغ.
- الجرعة العظمى للأطفال دون السادسة هي 1/4 جرعة البالغ.
- الجرعة العظمى للأطفال دون السنتين هي 1/8 جرعة البالغ.

قاعدة برنتون لحساب جرعة الأطفال:

$$\text{المقدار الدوائي للطفل} = \frac{\text{عمر الطفل} + 1}{25} \times \text{المقدار الدوائي للبالغ}$$

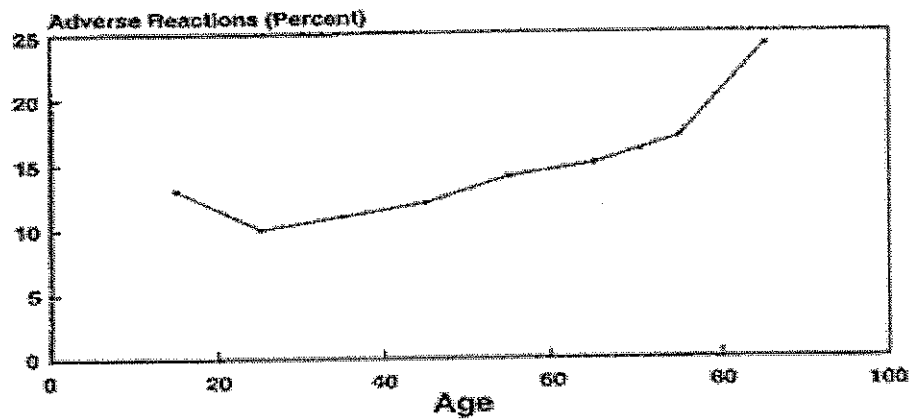
مثال: إذا كانت جرعة البالغ من الكودئين Codeine هي 200 ملغ فما هو المقدار الدوائي لطفل عمره 4 سنوات؟

$$40 \text{ ملغ} = 200 \times \frac{1 + 4}{25}$$

ب-المسنون Geriatric

معظم الوظائف الفيزيولوجية تبدأ بالتناقص عند كبار السن. فمثلاً ينقص معدل الترشيح الكبيبي بصورة متزايدة مع تقدم العمر حتى يصل في سن الثمانين إلى نصف ما كان عليه في سن العشرين، كما تنخفض فعالية أنزيمات الكبد مما يؤدي إلى إبطاء معدل تصفية الدواء واستقلابه وزيادة احتمال تراكمه وسميته. مثال: تحتاج مادة **Flurazepam** 74 ساعة عند الشباب ليتم طرحه بينما يحتاج 160 ساعة عند الكهول .

لذلك تكون التأثيرات الجانبية للأدوية أكثر شيوعاً لدى المسنين :



كما هو ملاحظ من الخط البياني كلما كبر الإنسان في العمر كلما زادت التأثيرات الجانبية وهذا يعزى إلى عدة أمور منها:

- المسنين يبدون تغيرات فيزيولوجية هامة (القوة الجسدية ، عمل القلب، الوظيفة الكبدية والكلىة)
- مشكلة عدم اتباع المسن للإرشادات الطبية بقصد أو بغير قصد
- المسنون يستخدمون عادة عدد كبير من الأدوية في وقت واحد مما يزيد من احتمالية حدوث التأثيرات الجانبية نتيجة التداخلات الدوائية المختلفة.
- تعداد المسنين يتوقع أن يكون ثلاث أمثاله اليوم في 2060

ثانيًا - وزن الجسم Body Weight

- تحسب الجرعات المعتادة للأدوية عموماً للأشخاص البالغ وزنهم 70 كغ ووسطياً
- يؤثر حجم الجسم على تركيز الدواء في سوائل الجسم لذا فإن جرعة الدواء قد تتطلب تعديلاً في حالة المرضى ذوي النحافة أو البدانة غير الطبيعيتين.
- يتم تقدير جرعات بعض الأدوية بناءً على وزن الجسم ويعبر عنها بالمليغرام دواء لكل كيلوغرام من وزن الجسم: ملغ/كغ.

- يعد تقدير جرعات الدواء للصغار المبني على وزن الجسم أكثر موثوقية من ذاك المبني على العمر فقط، إذ يتم تقدير الجرعة بـ ملغ/كغ.
- في بعض الأحيان تركز جرعة الأطفال على موافقة العمر والوزن:
- مثال: من عمر 6 أشهر إلى سنتين يعطى 3 ملغ/كغ/يوم

Body Mass Index (BMI)

- مشعر يستخدم لتقييم الوزن (هل هو مثالي أم لا)
- يحسب من خلال تقسيم الوزن (كـكـغ) على مربع الطول (متر²)
- Underweight BMI < 18.5
- Normal Weight BMI 18.5 -24.9
- Overweight BMI 25-30
- Obesity BMI > 30

ثالثًا مساحة سطح الجسم Body Surface Area

يمكن تحديد جرعات بعض الأدوية استنادًا إلى المساحة السطحية للجسم، ويعبر عن ذلك بـ ملغ/م².

رابعًا- الجنس Sex

يجب إدراج كل من الجنسين في التجارب السريرية للدواء.

خامسًا- الحالة المرضية Pathologic State

قد تعدل الحالات المرضية تأثيرات بعض الأدوية، مثال ذلك:

- استخدام التتراسكلين هيدروكلوريد - مضاد حيوي - في حال وجود قصور كلوي يؤدي إلى تراكم جهازى شديد للدواء قد يؤدي لحدوث تسمم.
- في مثل هذه الحالات يجب وصف جرعات أقل من الجرعات المعتادة للدواء.

التدخين

- إطراح الثيوفيللين عند المرضى المدخنون أسرع منه بالمقارنة مع غير المدخنين لذلك من المفروض زيادة الجرعة من 50-100% عند المدخن
- مرضى السكر المدخنون يحتاجون لجرعة من الأنسولين أكبر بـ 1-3 مرات من الجرعة العادية.

سادسًا تحمّل الدواء (التعوّد) Tolerance

- هو مقدرة الجسم على تحمل تأثير الدواء بسبب الاستعمال المتواصل
- أي أن الجسم لا يستجيب لنفس المقدار من الدواء مع الزمن مما يتطلب زيادة جرعة الدواء بمضي الوقت للحفاظ على الاستجابة العلاجية المرغوبة.
- التحمل شائع مع استخدام بعض الأدوية مثل مضادات الهيستامين – المسكنات المخدرة.
- ينصح أحيانًا بالتوقف عن تناول الدواء لفترة من الزمن، كما ينصح بالمعالجة البدئية بإعطاء الجرعة المؤثرة الأخفض، وتجنب المعالجة المديدة.

سابعًا المعالجة الدوائية المترافقة Concomitant Drug Therapy

- قد يحصل تغيير في تأثير الدواء بالإعطاء المتزامن لدواء آخر
- يسمى ذلك: التداخل الدوائي – الدوائي Drug – Drug Interactions
- مثال : هناك تداخل ما بين الوارفارين Warfarin (مميع للدم) مع السيميتيدين Cimetidine (المستعمل لعلاج القرحة المعدية) السيميتيدين يثبط الأنزيمات المسؤولة عن استقلاب الوارفارين . فيصبح للوارفارين تأثير متراكم قد يصل إلى السمية.

ثامنًا توقيت إعطاء الدواء Time of Administration

- توقيت إعطاء الدواء بالنسبة للطعام وبالنسبة لأدوية أخرى.

تاسعًا: الشكل الصيدلي وطريق تطبيق الدواء

- تختلف الجرعة الفعالة للدواء حسب الشكل الصيدلي وطريق إعطائه، فالأدوية التي يتم إعطاؤها بالحقن الوريدي تدخل إلى الدم مباشرة وبشكل كامل، وبالمقابل فالأدوية المعطاة فمويًا نادرًا ما يتم امتصاصها بالكامل إلى مجرى الدم.
- لذلك فالجرعة المحقونة أقل من الجرعة الفموية لكنها تؤدي إلى الحصول على نفس مستويات الدواء في الدم.

.....انتهت المحاضرة.....

مع تمنياتي للجميع بالتوفيق والنجاح
د. لمى قلعية louma.kal@gmail.com