

مطالعه ۲۰۰ نسخه ترکیبی پوستی دستوری از نقطه نظر تناسب فرمولاسیون

^۱دکتر محمد حسین زرین تن
^۲دکتر رقیه فرهمند آذر

خلاصه

گزارشات متعدد از مشکلات و عوارض ناشی از نسخه های ترکیبی حتی در کشورهای که از مقررات بهداشتی پیشرفته و مدون برای مصرف دارو ها (انگلستان و آمریکا) برخوردار هستند ارائه شده است. مشکلات مشابه ای از نسخه های ترکیبی در کشور ما وجود دارد که جهت ارزیابی و ارائه دستورالعملهایی در این بررسی زیر انجام گرفته است. در مطالعه حاضر تعداد ۲۰۰ نسخه از این نوع با توجه به نقطه نظرات مهم در این رابطه نظیر تناسب خصوصیات فیزیکی و شیمیایی، فارماکوکینتیک و اثرات متقابل اجزاء فرمولاسیون روی یکدیگر مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفته است. نتایج بدست آمده حاکی از اشکالات نسخه نویسی و تهیه فرمولاسیون این گونه نسخه ها از جانب پزشک و داروساز می باشد که در اینجا ضمن ذکر نمونه هایی واضح توصیه هایی برای پرهیز از نوشتن اینگونه نسخه ها تا حد امکان و یا حداقل تهیه دستورالعملهای مناسب و صحیح از نظر اصول فرمولاسیون برای اقدام دارویی مصرفی بصورت نسخه های ترکیبی در سطح شهر و یا استان بعمل آمده است.

۱ دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۲ فارغ التحصیل دانشکده داروسازی تبریز

مقدمه:

منابع علمی از جمله فارماکوپه های کشورهای مختلف مملو از اصول صحیح تجویز دارو هاست. (۱) گرچه این اطلاعات بصورت مونوگراف های مجزا برای دارو های مختلف بیان شده است، آگاهی از مجموعه این مونوگراف های توانمند راهنمای خوبی برای نگارش نسخه های ترکیبی موثر و کارا باشد. براساس این اطلاعات در حال حاضر مشخص شده است که برخی از لایه های پوست مثل اپیدرم قادر است مواد مصرفی از راه پوست را متابولیزه نموده و حتی آنها را غیر فعال نماید. (۲) برای مثال معلوم شده است که در حدود ۹۵ درصد تستسترون جذب شده از پوست در جلد متابولیزه می شود و استفاده از آن از راه پوست بی فایده می باشد. ذخیره شدن دارو در پوست نیز از جمله مسائل قابل توجه در نگارش نسخه های ترکیبی پوستی می تواند باشد. (۲) همچنین دارو هایی که برای محل گیرنده یکسان و یا عمل و اثر روی دستگاه فیزیولوژیکی مشابه بایکدیگر رقابت می کنند، به علت تداخل اثر مشکلاتی را به ویژه در مورد پاره ای از دارو ها ایجاد می کنند. (۳) انتخاب حامل که بعنوان ناقل و حامل مواد موثره دارویی و در واقع تنه و جزء عمده یک نسخه ترکیبی را تشکیل می دهد و از این راه مواد موثره دارویی را به پوست می رساند اهمیت زیادی دارد و لازم است شناخت کافی از انواع حامل ها برای بهترین استفاده از آنها در ارتباط بانوع عارضه و تأثیر حامل بر روی مواد موثره و برعکس، داشت تا امکان فرمولاسیون دارو های ترکیبی موجود باشد. البته انتخاب حامل ها برای

محصولات دارویی در صنعت پس از مطالعات کافی و طی یک پروسه طولانی عملی می شود که بطور طبیعی این امکان در مورد نسخه های ترکیبی وجود ندارد. (۴)

روش ساخت نیز روی بهره دهی درمانی* فرمولاسیونهای توانمند تاثیر گذار در بطوریکه وقتی پمادی مثل پماد اسید سالیسیلیک در وازلین به دوروش ذوب و اختلاط مکانیکی دارو با اکسیپیان تهیه می شود، بهره دهی درمانی متفاوتی را نشان می دهد. (۵) بنابراین آگاهی کاملی راجع به تداخل اثر دارو ها و اصول فرمولاسیون توأم مواد دارویی مختلف در نسخه های ترکیبی برای پزشک و داروساز لازم می باشد. با توجه به مراتب بالا در بررسی حاضر سعی شده است ۲۰۰ نسخه یاد شده بر اساس اشکالات ذکر شده در فوق طبقه بندی و دستورالعملهایی جهت پرهیز از عدم تناسب نسخه ها در دسترس علاقمندان قرار داده شود.

روش کار:

نخستین قدم در جهت مطالعه نسخه ها جمع آوری نمونه هایی از آنها بود که با توجه به محدودیت نسخه های تجویزی ترکیبی و مهمتر از همه رغبت کم داروخانه ها به همکاری در اینگونه موارد، بطور متوسط روزی ۱۰ نمونه نسخه جمع آوری گردید و در خاتمه ۲۰۰ نسخه شامل ۶۴ نسخه ترکیبی به فرم مایع و ۱۳۶ نسخه بصورت فرآورده های نیمه جامد مورد بررسی قرار گرفتند. این نسخه ها دارو های مختلفی را شامل می شوند که تعداد نسخه از هر گروه دارویی در نمودارهای ۱ و ۲ نشان داده شده است. نسخه های یاد شده

* Bioavailability

از نظر تناسب اجزاء حامل، غلظت ماده موثره و همچنین اثرات توأم مواد موجود در فرمولاسیونهای تجویزی دستوری مورد آنالیز قرار گرفتند.

بحث و نتایج:

در یک نگاه و مراجعه به فارماکوپه های معتبر عدم

تناسب نسخه های مزبور مشخص می گردد زیرا که یک قسمت از رزورسین در کمتر از یک قسمت آب و یک قسمت اسید سالیسیلیک در ۵۵۰-۴۶۰ قسمت آب محلول است که بدین ترتیب اسید سالیسیلیک، امکان حل شدن نخواهد داشت، علاوه بر این وقتی آسپیرین نیز به فرمولاسیون اضافه می شود در عمل محصولی به فرم کلوئیدی خواهیم داشت که مطمئناً مورد نظر تجویز کننده نبوده است.

یکی دیگر از حاملهای خوب مصرفی در فرآورده های دارویی الکل است^(۶) که علاوه بر نقش حاملی دارای اثرات ضد باکتری و ضد قارچی است. البته درجه الکل بکار رفته در فرمولاسیونها باستی متناسب با نوع دارو باشد که در پاره ای از نسخه های تجویزی به این امر توجه نشده بود که نمونه های آن به قرار ذیل می باشد:

الکل اتیلیک ۶۰ درجه ۱۰۰ میلی لیتر

فرص اریتروماپسین ۴۰۰ میلی گرم ۵ عدد

رزورسین ۳ گرم

الکل اتیلیک ۹۰ درجه ۱۰۰ میلی لیتر

با توجه به منابع علمی، استفاده از الکل ۷۰ درجه در

مورد هر دو فرمولاسیون مناسب تر است. ضمناً "ترجیحاً" در

فرمولاسیون قبلی صحیح تر آن بوده که از ویال اریتروماپسین

مطالعه نسخه های جمع آوری شده از نظر تناسب

حامل فرمولاسیونهای تجویزی دستوری نشان داد که در ۵ درصد موارد حامل نسخه های دستوری مایع (محلولها) مصرفی از راه پوست آب، در ۲۵ درصد موارد مخلوط آب و الکل اتیلیک و در ۷۰ درصد موارد الکل اتیلیک با درجات الکلی متفاوت بوده و از وزالین بعنوان حامل فرآورده های پوستی نیمه جامد استفاده می گردد.

گرچه آب به علت مزایای آن حامل خوبی برای

فرآورده های دارویی مایع است، ولی لازمه تناسب آن امکان حل شدن دارو در آن می باشد که متأسفانه در پاره ای از نسخه های جمع آوری شده بدون توجه به این مسئله از آب بعنوان حامل فرمولاسیونهای استفاده گردیده بود. برای نمونه اگر به نسخه های زیر توجه شود:

اسید سالیسیلیک ۲ گرم

رزورسین ۲ گرم

آب مقطر ۱۰۰ میلی لیتر

و

اسید سالیسیلیک ۲ گرم

رزورسین ۲ گرم

مورد توجه پزشك قرار نگرفته و لذا فرم نیمه جامد پماد بصورت خمیر به بیمار ارائه می گردد. به نسخه ذیل توجه کنید:

بتامنازون ۵۰ گرم

وازلین ۶۰ گرم

در این فرمولاسیون در حدود ۴۵ درصد وزن را بتامنا-

زون تشکیل داده است که بنا بر این فرآورده نهایی به شکل خمیر خواهد بود در حالیکه خمیر بتامنازون مصرف درمانی ندارد. در این زمینه چون عملاً در داروخانه ها اگر بتامنازون موجود نبوده و از قرص ۰/۵ میلی گرمی آن پس از صلایه نمودن قرص و تبدیل آن به گرد استفاده می شود، مسلماً به علت همراه بودن دارو با اکسیپانهای موجود در قرص و لذا دقیق نبودن در Dose اثرات دلخواه از نسخه گرفته نخواهد شد. مضافاً اینکه در طرح ژنریک پماد بتامنازون ۰/۱ درصد موجود بوده و دلیلی برای نوشتن نسخه دستوری ترکیبی در این مورد به نظر نمی رسد.

در زمینه آنتی بیوتیک ها اعم از اریترومايسين، کلیندامایسین و تتراسیکلین که از محلولهای آن بصورت نسخه های دستوری در درمان آکنه استفاده می شود نیز مشکلاتی در ارتباط با نحوه تجویز و تهیه نسخه ها وجود دارد. مثلاً در زمینه تتراسیکلین که از محلول ۰/۵ درصد آن در یک حامل هیدروالکلیک استفاده می شود، نسخه زیر نمونه ای از این گونه نسخه های باشد:

جهت فرمولاسیون استفاده شود (البته به علت عدم موجود بودن استفاده نمی شود).

مشکل اساسی در مورد تجویز نسخه های دستوری که دارای حامل هیدروالکلی هستند، عدم رعایت نسبت آب و الکل است که اکثراً توجه نمی شود. میزان آب فرمولاسیون ممکن است درجه الکل را به حدی پایین آورد که عملاً موجودیت الکل در فرمولاسیون را بلا اثر نماید. برای مثال به نسخه ذیل توجه نمایید:

کپسول کلیندامایسین ۱۵۰ میلی گرمی ۸ عدد

الکل اتیلیک ۷۰ درجه ۷۰ میلی لیتر

آب ۳۰ میلی لیتر

بر اساس محاسبات می توان نشان داد که این میزان آب در فرمول عملاً درجه الکل را به ۴۹ درجه تنزل می دهد که شاید برای فرمولاسیون مناسب نباشد.

عدم ذکر درجه الکل در نسخه نیز یکی از مشکلات نسخه های دستوری است زیرا که از نظر تکنیکی یافتن درجه الکل مناسب برای فرمول خود مستلزم صرف وقت زیادی است که در داروخانه امکان انجام آن بصورت فی البداهه موجود نیست.

در زمینه استفاده از وازلین بعنوان حامل فرمولاسیونهای تجویزی دستوری نیمه جامد اصولاً بر حسب مقدار داروی وارده در آن فرمولاسیون می تواند فرم پماد و یا خمیر خود بگیرد که از نظر بهره دهی درمانی تفاوت زیادی می تواند نشان دهد. مطالعه نسخه ها نشان داد که این موضوع اکثراً

- هیدرولیز محلول (فارماکوکینتیکی)
 - تشدید اثرات دارویی به علت توام بودن داروهای هم اثر
 در فرمول
 - کاهش اثرات دارویی به علت توام بودن داروهای هم اثر در فرمول
 بنا بر این با توجه به مطالب فوق اثرات درمانی يك چنین فرآورده هایی مشكوك بوده و بهتر است از تجویز اینگونه نسخه ها پرهیز شود و در صورت تشخیص پزشك و عقیده و باوروی در این مورد با توجه به محدودیت اقلام دارویی تجویزی به این صورت، بهتر است با برنامه ریزی در سطح شهرها، استان ها... نسبت به تهیه و تدوین فرمولاسیون استاندارد آنها بطوریکه سهولت نگارش نسخه برای پزشك و راحتی تهیه برای داروساز فراهم نماید اقدام شود. به این معنی که با مشخص شدن تعداد دارو هایی که پزشکان محترم قصد تجویز نسخه های دستوری آنها را دارند و همچنین مقدار داروی مورد نیاز در نسخه، داروسازان با رعایت نکات مورد لزوم آنها را از قبل تهیه نمایند تا بلافاصله در يك داروخانه و یا مرکز بهداشتی خاص در اختیار بیماران قرار گیرد.

كپسول تتراسیکلین ۵۰۰ میلی گرمی يك عدد الكل اتبليك ۷۰ درجه ۱۰۰ میلی لیتر
 در اینجا بایستی توجه شود که كپسول تتراسیکلین از نوع كلر هیدرات تتراسیکلین است که در حضور آب پس از مدتی هیدرولیز شده و كدر می گردد و بنا بر این اضافه سازی سدیم متابی سلفیت برای پایداری این فرآورده ضرورت دارد. (۷)

اشکالات دیگری نیز در نسخه های دستوری مورد مطالعه در این بررسی در مواد موجود در داروهای کراتولیتیک مثل اسید سالیسیلیك، رزورسیول، گوگرد پرسپیته، آنتی سبتیک هایی مثل پد، داروهای هورمونی مثل پروژسترون و کورتیکواستروئیدها موجود بود که توجه به آنها از بروز عوارض نامطلوب جلوگیری خواهد کرد. (۸)
 در مجموع، در نسخ مورد مطالعه ۷ مورد خطای متداول به وضوح دیده شد که عبارتند از:

(ناسازگاری فیزیکی شیمیایی)

- عدم حلالیت دارو در حامل
- عدم تناسب درجه الكلی
- نامناسب بودن غلظت ماده دارویی در حامل
- استفاده از قرص و كپسول به جای گرد در تهیه محلول

REFERENCES:

1- Elmer M., "Prescription pharmacy" 2nd ed., Phila delphia J.B Lippincott company publ., 1970, PP. 228-229.
 2- Barry, B.W., "Pharmaceutics, the science of dosage form design," 1 st ed., London,

Churchil Livingstone Publ., 1988, PP, 386,391, 394,396.

۳- تجویز مطمئن تر دارو ها نوشته دکتر لیندا ایبلی ترجمه دکتر چنگیز تفتی بیگلو ۱۳۶۶.

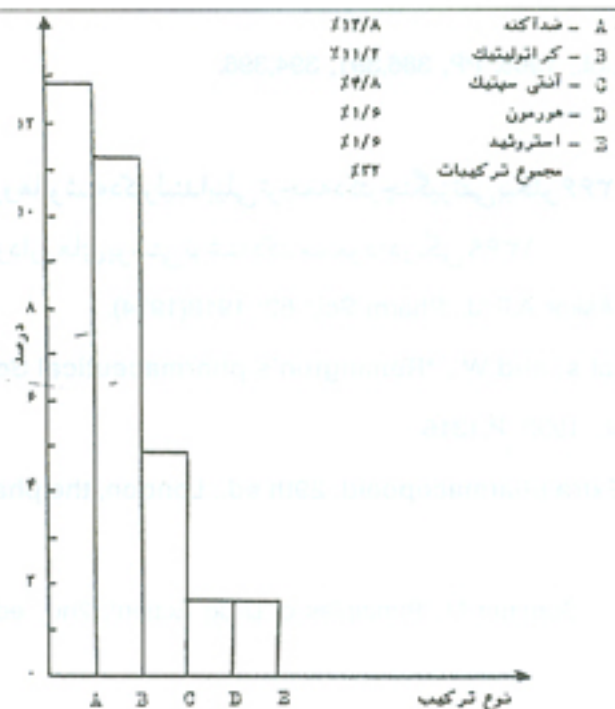
۴- فیزیولوژی پوست و داروهای پوستی نوشته دکتر مسعود آذرنگی ۱۳۶۹.

5- Withworth C.W and Askor A.F,*J.,*Pharm Sci,* 63: 1918(1974).

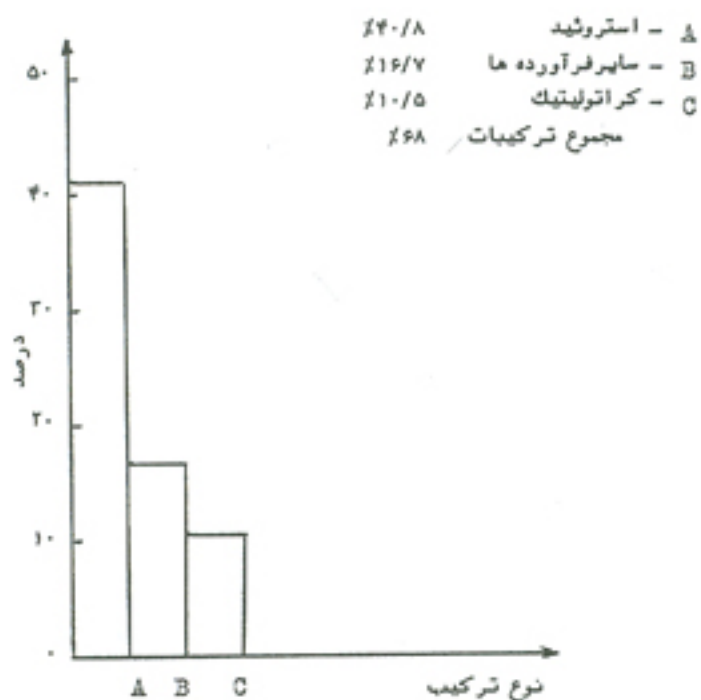
6- Ewart A., Lowenthal s. and W., *Remington's pharmaceutical Sciences, 18 th ed., Pencylvania, Mack publ., 1990, P.1315.

7- Martindale , *The Extra pharmacopoeid, 29th ed., London, the pharmaceutical press publ., 1989.

8- Goldstein A., Arnow.L, Summer M.,*Principles of Drug Action*, 2nd ed., New York , Wiley Publ., 1978,P 136.



نمودار ۱: درصد انواع ترکیبات ساختمنی پوستنی مایع تجویز شده (بررسی روی ۶۴ نسخه ترکیبی مایع)



نمودار ۲: درصد انواع ترکیبات ساختمنی پوستنی نیمه جامد تجویز شده (بررسی روی ۱۳۶ نسخه ترکیبی نیمه جامد)

Study of 200 dispensing prescriptions in respect to their formulation suitability.

Dr. Zarrintan M.H.

Dr. Farahmand-Azar R.

SUMMARY

At the present study a total number of 200 dispensing prescriptions for skin use was studied in respect to the suitability of their formulation ingredients.

The results showed that there was problems with almost all dispensed prescriptions including:

- insolubility of drug in its prescribed vehicle.
- insufficiency of alcoholic grade as formulation solvent.
- Using tablet or capsule of drug in place of its powder.
- Hydrolysis of prepared solution during storage.
- Incompatibility of formulation ingredients.

physicians and pharmacist's cooperation is very much needed to prevent the above mentioned problems of dispensing prescriptions in respect to their formulation suitability.