

## فارماکوکینتیک دارویی

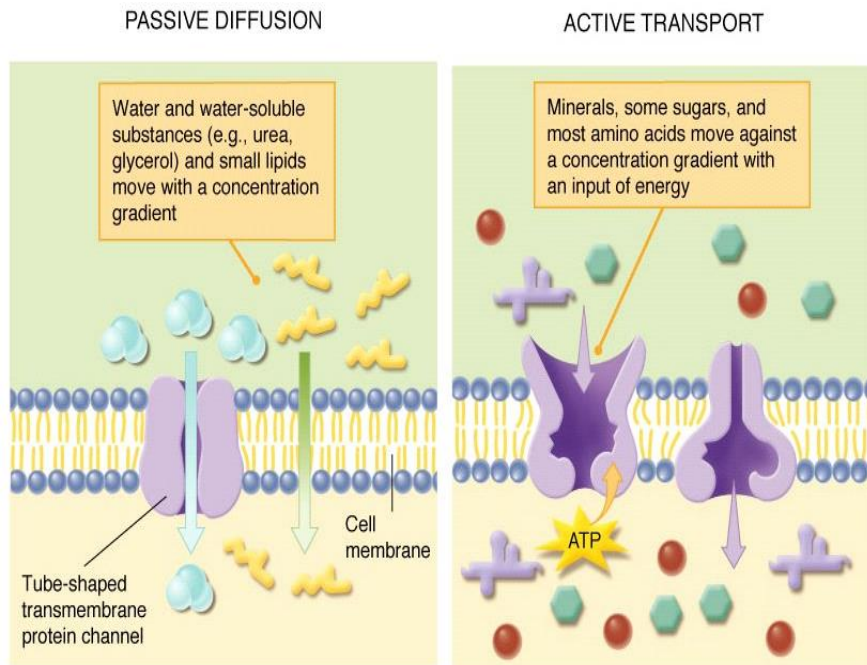
به طور کلی دارو برای ایجاد اثر درمانی باید توسط مایعات بدن انتقال یابد، سدهای غشای بیولوژیکی را رد نماید، از توزیع در محل های غیر مورد نظر فرار کند، از حمله متابولیکی در امان بماند، با غلظت کافی به محل اثر نفوذ نماید و نهایتاً منجر به تغییر عملکردهای سلولی می شود.

اصطلاح فارماکوکینتیک در ارتباط با مطالعه ی سرعت جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو و اثرات فارماکولوژیکی، درمانی یا سمی آنها در حیوان و انسان است که برای مطالعه ی تداخلات بین داروها هم ممکن است مورد استفاده قرار گیرد. جذب، توزیع، متابولیسم، دفع دارو از بدن فرآیند دینامیک است که از لحظه ی شروع مصرف دارو شروع شده و تا زمانی که همه ی داروهایی که وارد بدن شده از بدن دفع گردد، ادامه می یابد.

داروها به طور کلی توسط دو مکانیسم از لایه های سلولی بدن ( مثل پوست، روده، غشای سلولی و ...) نفوذ و عبور میکنند.

۱) انتشار ساده یا غیرفعال: مولکول دارو از ناحیه با غلظت بیشتر به سمت ناحیه ی با غلظت کمتر حرکت می کند. با توجه به اینکه ماهیت غشاهای سلولی عمدتاً لیپوفیلی است میزان محلول بودن دارو در چربی و میزان یونیزاسیون آن در محل جذب سرعت انتشار را تغییر می دهد. به این ترتیب که برای بسیاری از داروها هرچه لیپوفیلیسیته بیشتر باشد سرعت نفوذ و عبور از غشا سلولی زیادتر خواهد بود البته غشاهای سلولی به دلیل وجود کانال ها و منافذ پر از آب نسبت به مولکول های کوچک با انحلال در آب تراوا هستند.

۲) انتقال اختصاصی یا انتقال فعال: عبور دارو از غشا سلول توسط اجزای موجود در غشا توسط یک آنزیم یا ماده ای می باشد که با ایجاد کمپلکس با دارو صورت می گیرد. بسیاری از ترکیبات غذایی از قبیل اسیدهای آمینه، قند ها، الکترولیت ها ( مثل سدیم، پتاسیم، آهن، کلر و بیکربنات)، ویتامین ها ( مثل تیامین یا  $B_1$ ، ریبوفلاوین یا  $B_2$ ، نیکوتینیک اسید یا  $B_3$ ، پیریدوکسین یا  $B_6$ ، سیانوکوبالامین یا  $B_{12}$ ، و املاح صفراوی) به صورت فعال (انتقال به واسطه ی حامل) جذب می شوند.



انتقال یا انتشار ساده غیرفعال

انتقال فعال

در اکثر حالات یک ماده دارویی قبل از اینکه به محل اثر خودش برسد باید از چندین نوع لایه سلولی عبور کند به عنوان مثال دارویی که خوراکی مصرف می شود، در ابتدا باید از غشاهای سیستم معدی-روده ای (معدده و روده) عبور، وارد گردش خون عمومی شود و خود را به ارگان ها یا بافت هایی که تمایل به جذب دارند رسانده، وارد آن بافت شود و سپس وارد سلولها شود.

بسیاری از داروها خاصیت اسیدی یا بازی ضعیف دارند. با توجه به اینکه فرم غیر یونیزه داروها دارای قابلیت عبور غشایی بسیار زیادی نسبت به فرم یونیزه داروهاست با تغییر pH نسبت فرم غیر یونیزه داروها تغییر یافته و میزان جذب آن تغییر پیدا می کند. بنابراین pH محتویات دستگاه گوارش عامل تعیین کننده در میزان جذب داروهاست. علاوه بر تغییر در pH دستگاه گوارش، بعضی داروها از راه ایجاد کمپلکس، تغییر در زمان تخلیه معدده و کاهش حرکات دستگاه گوارش جذب بسیاری از داروها را مختل می کند. اپیتلیومهای گوارشی در مقابل داروهایی که به وسیله انتشار غیرفعال جذب میشوند، مانند یک سد لیپیدی عمل میکنند و در نتیجه داروهایی که محلول در چربی هستند از این سد عبور خواهند کرد. از آنجایی که اغلب داروها الکترولیت ضعیف هستند، شکل غیر یونیزه (محلول در چربی) داروهای اسیدی یا بازی ضعیف از اپیتلیوم های گوارشی عبور خواهد کرد، حال آنکه این اپیتلیومها نسبت به شکل یونیزه این داروها (غیر محلول در چربی) نفوذناپذیرند. برای مثال مصرف همزمان آنتی اسیدها با بسیاری از داروها یا مصرف همزمان تتراسایکلین با املاح یون دار (Fe, cu, ... ) از طریق ایجاد کمپلکس باعث کاهش جذب آنها می گردد.

در تزریق وریدی، دارو مستقیماً وارد گردش خون میشود با این تفاوت که ورود دارو فاقد پروسه ی جذب ( عبور از لایه های سلولی و ...) است. در تجویز دارو به شکل استفاده در داخل گونه (buccal)، سیستم تنفسی، عضلانی و یا راه های زیر پوستی مستقیماً دارو از مواضع جذب، جذب و وارد خون میشود.

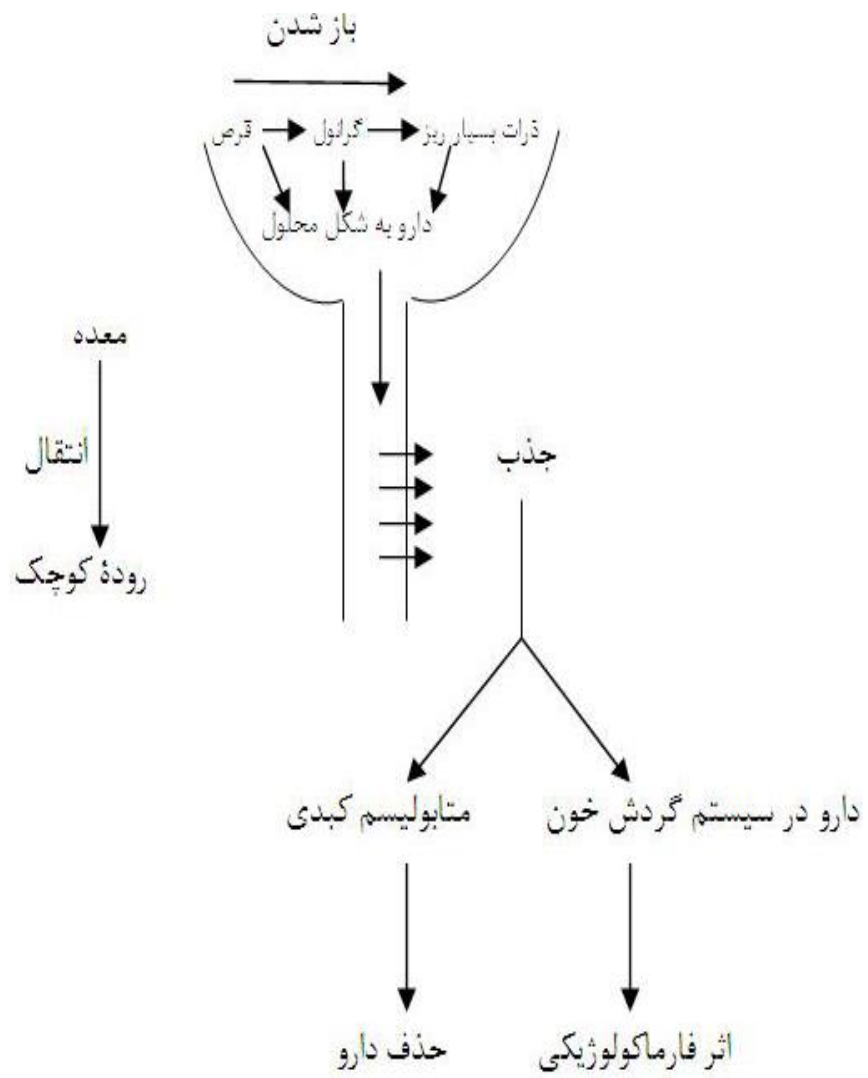
نیمه عمر دارویی، مدت زمانیکه که نیمه از ماده فعال داروی وارد شده به بدن در پلاسما و یا سرم خون کاهش می یابد. به تعریف ساده تر اگر دارویی وارد بدن شود و غلظت پلاسمایی آن دارو به بیشینه خود رسیده باشد، مدت زمانی که این مقدار از اوج به نصف این میزان برسد، نیمه عمر دارو نام دارد. به طور کلی حدود ۷-۸ نیمه عمر طول می کشد تا بیش از ۹۸٪ دارو ها از بدن دفع شوند.

از آنجائیکه اثرات فارماکولوژیک داروها با غلظت آزاد دارو در ارتباط بوده و به آن بستگی دارد، بنابراین هرچه غلظت آزاد دارو بیشتر باشد به همان اندازه اثرات فارماکولوژیکی آن افزایش پیدا می کند. بنابراین داروهای با خاصیت اتصال پروتئینی بالا در اتصال به این پروتئین ها با هم رقابت می کنند و غلظت آزاد داروی دیگر را تغییر می دهند.

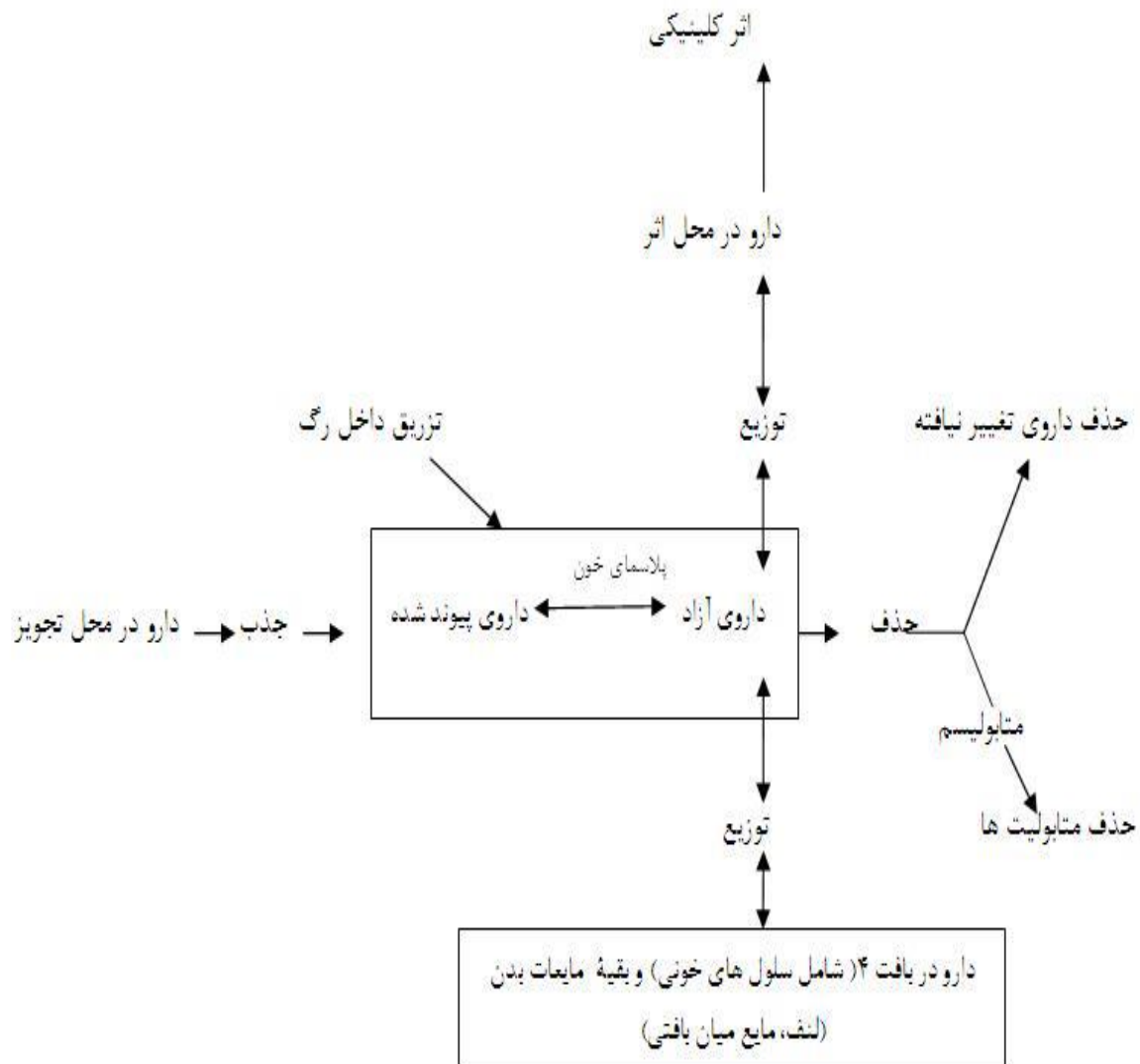
اصطلاح پنجره درمانی، فاصله ایمنی است که بین حداقل غلظت درمانی و حداقل غلظت سمی یک داروست. این مفهوم برای اشاره به دامنه سطح پلاسمایی قابل قبول به کار می رود. در نتیجه حداقل غلظت مؤثر معمولاً کمترین سطح پلاسمایی مطلوب یک دارو را که به طور متناوب تجویز می گردد، تعیین می کند.

فراهمی زیستی دارو یا bioavailability ( مقدار دارویی که به سیستم گردش عمومی خون میرسد) برای دارویی که شدیداً دچار متابولیسم عبور اول کبدی می شود بسیار کم خواهد بود. برای مثال در تزریق وریدی، عضلانی، تجویز زیر زبانی یا داخل گونه ای که دارو از این مسیرها دچار متابولیسم عبور اول کبدی نمی شود، استفاده از این راهها منوط به تنظیم لازم در دوزاژ دارو به دلیل افزایش فراهمی زیستی دارویی است.

کبد به دلیل داشتن آنزیم های مختلف، محل اصلی متابولیسم داروها در بدن است که بخشی یا تمام بعضی داروها ضمن عبور اولیه از کبد و قبل از ورود به سیستم مرکزی بدن غیرفعال و متابولیزه یا به متابولیت فعال تبدیل می شوند. قسمت اعظم داروها پس از جذب در کبد بوسیله آنزیم سیتوکروم P-450 متابولیزه می شود. بنابراین تحریک و یا مهار این آنزیم می تواند در سرعت متابولیزه شدن داروها تاثیر بگذارد. به این ترتیب در بیماران با مشکل کبدی متابولیسم بعضی داروها دچار اختلال می شود و در تنظیم دوزاژ دارو باید به این مسئله توجه شود. دفع داروها از طریق صفرا، ادرار، غدد بزاقی، غدد شیری، غدد عرق یا از طرق ریه ها صورت می پذیرد. نمودار ۱ و ۲



نمودار ۱. مراحل مؤثر بر یک دارو قبل از بروز اثرات دارویی آن برای یک شکل دارویی (قرص)



نمودار ۲. نمایش شماتیک جذب، توزیع و حذف دارو

تغییرات فارماکوکینتیک در دوران بارداری

تغییرات فیزیولوژیک طبیعی که در طول بارداری رخ می دهد ممکن است اثر داروها را تغییر دهد و پایش و تعدیل درمان را ضروری سازد. تغییرات فیزیولوژیک در سه ماهه اول آغاز و در سه ماهه دوم به حداکثر می رسد. در دوران حاملگی حجم پلاسما، برون ده قلبی و میزان فیلتراسیون گلومرولی ۳۰ تا ۵۰٪ افزایش می یابد که می تواند باعث کاهش غلظت داروهای شود که دفع کلیوی دارند. از آنجا که بافت چربی بدن در دوران بارداری افزایش می یابد، حجم توزیع داروهای محلول در چربی زیاد شده، غلظت پلاسمایی آنها کاهش می یابد. با اینکه کاهش غلظت آلبومین طی بارداری غلظت داروی آزاد را افزایش می دهد، اما به دلیل متابولیزه شدن و دفع راحت تر داروی آزاد توسط کبد و کلیه، غلظت داروهای دارای اتصال پروتئینی قوی تغییر چندانی نمیکنند. تهوع، استفراغ و تاخیر در تخلیه معده که در بارداری اتفاق می افتد می تواند جذب داروها را کاهش دهد. همچنین افزایش pH معده ناشی از بارداری ممکن است بر جذب داروهای اسیدی و بازی ضعیف تاثیر بگذارد. سطوح بالای استروژن و پروژسترون پلاسما فعالیت آنزیم های کبدی را تغییر داده و باعث افزایش یا کاهش سطح برخی داروها می شود.

### عبور داروها از جفت

اکثر داروها با مکانسیم انتشار از جفت عبور می کنند. ویژگی های فیزیکوشیمیایی داروها نظیر میزان محلولیت در چربی، بار الکتریکی، وزن مولکولی و میزان اتصال پروتئینی، عبور جفتی آنها را تعیین می نماید. داروهای با وزن مولکولی کمتر از ۵۰۰ دالتون به راحتی از جفت عبور کنند. داروهای با وزن مولکولی ۶۰۰-۱۰۰۰ دالتون به کندی از جفت عبور می کنند. داروهای با وزن مولکولی بیش از ۱۰۰۰ دالتون نظیر هپارین و انسولین به مقدار ناچیز از جفت عبور می کند.

داروهای محلول در چربی مثل اپیوئیدها و آنتی بیوتیک ها بیش از داروهای محلول در آب عبور جفتی دارند. در دوران بارداری به تدریج سطح آلبومین پلاسمای مادر کاهش و سطح آلبومین جنین افزایش می یابد که ممکن است باعث افزایش غلظت برخی داروهای با اتصال پروتئینی بالا در جنین شود. pH خون جنین اندکی اسیدی تر از pH خون مادر است. بنابراین داروهای قلیایی ضعیف در این شرایط راحتتر از جفت عبور نموده و به دلیل یونیزه شدن در خون جنین، کمتر به خون مادر باز می گردند.

## انتخاب داروها در دوران بارداری

هرچند برخی از داروها تراژوژن هستند (رده ی X در بارداری)، اکثر داروهای مورد نیاز را می توان با اطمینان در دوران بارداری استفاده نمود. همه ی موارد مصرف یک داروی تراژوژن در دوران بارداری منجر به نقص جنین نمی شود، عواملی مثل مرحله بارداری در زمان مصرف دارو، راه مصرف و دوز دارو در این اثر نقش دارد.

۱. در دو هفته اول بارداری، مصرف یک داروی تراژوژن باعث اثر همه یا هیچ میشود، یعنی یا جنین به کلی از بین می رود و یا سالم می ماند.

۲. در روزهای ۱۸-۶۰ پس از باروری که مرحله تشکیل اندام جنین (Organogenesis) است، مصرف تراژوژن می تواند باعث نقص های ساختاری شود.

۳. در بقیه مدت بارداری، مصرف داروی تراژوژن ممکن است سبب کندی رشد، اختلالات سیستم عصبی مرکزی یا مرگ شود.

نمونه داروهای تراژوژن عبارتند از: داروهای شیمی درمانی (مثل متوتروکسات، و سیکلوفسفامید)، هورمون های جنسی (مثل دی اتیل استیل بسترول)، لیتیم، ایزوترتینوئین، ارگوتامین، دی هیدروارگوتامین، تالیدوماید، برخی داروهای ضد صرع و مشتقات کومارینی مثل وارفارین، سایر داروها نظیر داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) و تترا سایکلین ها ممکن است در سه ماهه دوم یا سوم بارداری اثراتی بر جنین بگذارند.

### فارماکوکینتیک دارو در شیر دهی

پس از آنکه دارو توسط مادر مصرف شد، بخشی از دارو وارد شیر می شود. این دارو یا دوباره به بدن باز می گردد و یا همراه شیر وارد بدن نوزاد می شود. خطر ناشی از دارو برای نوزاد بستگی به فراهمی زیستی دارو در بدن مادر، مقداری که به شیر وارد می شود، مقدار دارویی که وارد دستگاه گوارش نوزاد می شود (حجم شیر خورده شده) و ویژگی های فارماکوکینتیک دارو (فراهمی زیستی، توزیع، متابولیسم و سرعت حذف) در نوزاد خواهد داشت. این ویژگی های فارماکوکینتیک بسته به سن نوزاد و نارس یا رسیده (Term) بودن او متفاوت است.

انتقال داروها از پلاسمای مادر به شیر عموماً از طریق انتشار غیر فعال صورت می گیرد. شیر مادر اندکی اسیدی است (pH= 7/1)، بنابراین داروهای اسیدی ضعیف (مثل پنی سیلین) در شیر غلظت کمتری نسبت

به پلاسما دارند. بر عکس، داروهای بازی ضعیف مثل اریترومایسین در شیر به غلظت بالاتری نسبت به پلاسما می رسند. میزان بالا بودن در چربی شاخص دیگری است که در صورت بالا بودن، باعث ورود بیشتر دارو به شیر می شود. وزن مولکولی و میزان اتصال به پروتئین های پلاسمایی نیز بر میزان ورود دارو به شیر اثر می گذارد. داروهای با وزن مولکولی بالا ( $MW > 6000$ ) مثل انسولین به میزان بسیار کم و داروهای با وزن مولکولی پایین ( $MW < 300$ ) به مقدار بیشتر وارد شیر می شوند.

داروهای با اتصال پروتئینی بالا مثل گلی بنکلامید (۹۹ درصد) به مقدار کمتری وارد شیر می شوند. ورود دارو به شیر همچنین تحت تأثیر میزان شیر تولید شده قرار می گیرد که خود وابسته به جریان خون و ترشح پرولاکتین است. میزان جریان خون پستان ها در زمان تولید شیر بسیار است، اما در مورد مقدار این جریان حین شیردهی یا در فواصل آن اطلاع زیادی در دسترس نیست. بیشترین مقدار تولید در ساعت ۶ صبح و کمترین مقدار در ساعت ۶-۱۰ بعد از ظهر می باشد.

## اشکال دارویی

داروها در اشکال دارویی مختلفی تجویز می شوند که شامل اشکال دارویی خوراکی، رکتال، تزریقی، موضعی و تنفسی هستند.

شروع زمان اثر اشکال دارویی مختلف

Onset of action	Dosage forms
Seconds	IV
Minutes	IM, Sc, Buccal, Aerosols, Gases
Minutes to hours	Solutions, Suspensions, Capsules, Tablets, Powders, Granules, Modified release tablets
Several hours	Enteric coated
Days	Implants, Depot injection
varies	Topical preparations



به طور اختصار: اشکال دارویی خوراکی از لحاظ شروع اثر، محلول های دارویی <سوسپانسیون ها> قرص ها و کپسول ها

یکی از مهمترین و مورد پذیرش ترین راه های دارورسانی، شکل خوراکی است که شامل انواع مختلفی از اشکال دارویی مختلف قرص، کپسول، شربت، سوسپانسیون و ... می باشند.

در این قسمت به توضیح مختصری راجع به انواع اشکال دارویی خوراکی می پردازیم؛

الف) انواع قرص ها شامل؛

۱. قرص های جویدنی: قرص هایی که باید به آرامی در دهان خرد شوند که این خرد شدن سبب افزایش سطح دارو و بدنبال آن افزایش جذب دارو می گردد. این روش می تواند در اطفال و سالمندان که قدرت بلع مستقیم دارو ندارند مناسب باشد. مانند قرص های آسپرین ۱۰۰، AIMGs، نیکلوزامید، مبندازول و دایمتیکون

۲. قرص های Enteric coated: قرص هایی هستند که در pH قلیایی روده باز می شوند و هدف آنها رسیدن دارو به روده ی کوچک و گاهی روده ی بزرگ است. داروهای به اختصار (EC) نباید بعد از غذا یا همراه آنتی اسید مصرف گردند و توصیه می شود که با معده ی خالی و با یک لیوان آب مصرف گردند. هم به صورت روکش شکری و هم روکش فیلمی ساخته می شود. برای داروهایی که در معده غیرفعال یا از بین می روند، داروهایی که سبب تحریک مخاط معده می شوند و نیز فرمولاسیون اشکال دارویی طویل الاثر می توانند استفاده شود. از قرص های با پوشش روده ای میتوان قرص های ناپروکسن ۵۰۰ و بیزاکودیل را نام برد.

۳. قرص های فیلم کوت: قرص های با پوشش بسیار نازک که با اهداف مختلف از جمله محافظت از ماده ی مؤثره در برابر نور و رطوبت، پوشاندن طعم و ... هستند که ترجیحا نباید نصف شوند. مانند قرص های کوآموکسی کلاو که به دلیل طعم تلخ دارو بهتر است نصف نشوند.

۴. قرص های شیار دار: قرص هایی که بمنظور سهولت در تقسیم قرص به صورت یک شیاره یا دو شیاره (Double scored) هستند که به ترتیب به دو یا ۴ قسمت تقسیم می شوند. قرص های یک شیاره مانند سیمواستاتین ۲۰mg، لوودوپا و دوشیاره مانند قرص های کاپتوپریل

۵. قرص‌های **Sugar coated** یا درازة: قرص‌های پوشیده شده با شکر هستند. این نوع روکش امروزه کمتر استفاده می‌شود و عمدتاً از روش فیلم کوت استفاده می‌شود. مزیت آنها مخفی کردن بو و مزه مواد مؤثره نامطبوع و حفاظت از مواد دارویی حساس به اکسیداسیون و نور. مانند قرص‌های دوکسپین ۱۰ و فروس سولفات

۶. قرص‌های واژینال: قرص‌های واژینال شیاف‌های واژینال هستند که به صورت قرص متراکم شده اند. قرص‌هایی هستند که معمولاً به وسیله‌ی ابزاری در واژن قرار می‌گیرند. این شکل دارویی آلودگی کمتر و پایداری بیشتری نسبت به شیاف‌های واژینال دارد. مانند قرص‌های واژینال تریپل سولفا

۷. قرص‌های جوشان: قرص‌های بدون روکش حاوی اجزای اسیدی و بازی هستند که با قرار دادن در ۲۰۰ میلی لیتر آب، محلول دارویی خوراکی برای بیماران با مشکل بلع قرص و نیز برای ایجاد اثر سریعتر به وجود می‌آورند. این قرص‌ها حتماً باید در محیط با دما و رطوبت کنترل شده قرار گیرند. به دلیل قرار گرفتن قرص‌ها در معرض رطوبت این قرص‌ها ترجیحاً نباید نصف شوند و در صورت نصف شدن باقی قرص باید دور ریخته شود. مانند قرص‌های جوشان کلسیم و مولتی ویتامین

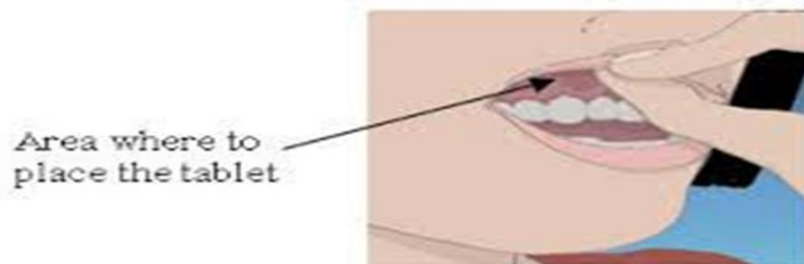
۸. قرص‌های **Controlled release** یا **prolonged- action**: قرص‌هایی هستند که با آهسته رهش کردن و آزادسازی تدریجی، طولانی و کنترل شده‌ی ماده‌ی مؤثره دارویی، غلظت یکنواختی از دارو در بدن ایجاد می‌نمایند. در یک تقسیم بندی قرص‌های کنترل ریلیز به دو شکل، قرص‌های **Delayed action** (۱) رها شدن ماده مؤثره برای فواصل زمانی مهار می‌شود یا اینکه رها شدن ماده مؤثره تا ابقای تاثیرات فیزیولوژیک حاصل از رها شدن قبلی به تاخیر افتد. **Repeat action** (۲) (به فواصل زمان معین و به صورت منقطع یک دور کامل دارو را رها میکنند یک نوع از **Delayed action** میشوند.) این قرص‌ها نباید نصف یا شکسته شوند مگر در اشکال تراکم شده به فرم گرانول‌های میکروکوت که قابل نصف کردن می‌باشند. این قرص‌ها، در بعضی منابع قرص‌های **Extend release** (به اختصار ER) نامیده می‌شوند. مانند دیلتیازم ۱۲۰mg و بی پریدن ۴mg

۹. قرص‌های زیرزبانی: قرص‌هایی هستند که با قرار گرفتن در زیر زبان از ناحیه‌ی پرخون موکوس دهان جذب می‌شوند و اثر نسبتاً سریعی ایجاد می‌کنند به دلیل عدم عبور رگ‌های خونی دهانی از ورید باب کبدی، استفاده از این روش و نیز روش داخل گونه‌ای (باکال) که در ادامه ذکر می‌شود، برای داروهایی که دارای پدیده‌ی عبور کبدی هستند بسیار مناسب است. (عبور اول کبدی: تنها در هنگام تجویز داروها از راه خوراکی و

همچنین رکتال داروها در صورت استعمال با ورود به ورید هموروئید فوقانی، دارو ابتدا به وسیله ی جریان خون از کبد عبور کرده و سپس وارد قسمت مرکزی بدن میشود.) مانند قرص‌های نیتروگلیسرین و ایزوسورباید



۱۰. قرص‌های Buccal: قرص‌های دهانی، قرص‌های عمدتاً پهن هستند که در ناحیه‌ی لثه یا بالای دندان نیش چسبیده می‌شوند که از طریق مخاط جذب می‌شوند. این روش در بیماران بیهوش نیز ممکن است استفاده شود.



۱۱. قرص‌های مکیدنی: قرص‌هایی هستند که عمدتاً به منظور ایجاد اثرات موضعی به تدریج در حفره‌ی دهان حل می‌شوند که پاستیل‌های دارویی نیز یکی از انواع آنها می‌باشند. مانند پاستیل‌های مولتی ویتامین برای بچه‌ها

۱۲. قرص‌های Sustained release: این قرص‌ها به گونه‌ای طراحی شده‌اند که بتوانند در ابتدای مصرف با آزاد شدن قسمتی از دارو سطح فوری و مطلوبی از دارو را فراهم کنند و سپس باقی‌مانده‌ی دارو را معمولاً در طول ۸-۱۲ ساعت آزاد می‌نماید تا سطح ثابت از دارو ایجاد نمایند. این قرصها نیز مانند قرصهای Controlled release نباید نصف یا شکسته شوند مگر در اشکال تراکم شده به فرم گرانول‌های میکروکوت که قابل نصف کردن می‌باشند. مانند ترامادول ۱۰۰mg و ایندومتاسین ۷۵mg

۱۳. قرص‌های شناور: قرص‌های آهسته‌رهشی هستند که زمان ماندگاری قرص را در محتویات معده طولانی می‌کنند و به این ترتیب به ماده‌ی مؤثره فرصت داده می‌شود تا کم‌کم از قرص جدا شود و وارد روده شود تا جذب یکنواخت‌تری ایجاد شود.

(ب) کپسول: اشکال دارویی که ماده‌ی مؤثره دارویی در یک پوشش ژلاتینی نرم یا سفت که محلول در آب است، قرار داده شده‌اند. کپسول‌های نرم معمولاً حاوی مواد مایع و کپسول‌های سخت یا دو قسمتی حاوی پودرهای خشک دارویی هستند. کپسول آموکسی‌سیلین نوعی از کپسول با پوشش سخت است. بعضی از قرص‌های با روکش شکری کاملاً در ظاهر شبیه کپسول‌های ژلاتینی نرم می‌باشند. اختلاف اساسی بین آنها در وجود یک خط درز در محل اتصال دو نیمه کپسول نرم است ضمن اینکه محتویات این کپسول‌ها می‌تواند مایع، خمیر یا حتی پودر باشد این در حالیست که قرص‌های روکش شکری خط درز مانند را نداشته، ضمناً دارای یک هسته پرس شده می‌باشند.

به طور کلی مواد متشکله قرص‌ها و کپسول‌ها شامل:

۱. رقیق‌کننده‌ها و پرکننده‌ها: معمولاً مقدار ماده‌ی مؤثره در هر قرص در حدی نیست که بتوان آن را در ماشین پرس بصورت قرص متراکم در آورد، از این رو استفاده از این مواد باعث افزایش حجم ماده مؤثره و عملی کردن پرس قرص‌ها می‌شود. رقیق‌کننده‌های پرمصرف عبارتند از: دی‌کلسیم فسفات، سولفات کلسیم، لاکتوز، سلولز، مانیتول، کلرید سدیم، نشاسته خشک و شکر پودر شده. برخی رقیق‌کننده‌ها برای فرمولاسیون قرص‌های جویدنی مناسب هستند، از این جمله می‌توان مانیتول، لاکتوز، سوربیتول، ساکارز (شکر) و اینوزیتول را نام برد. که این رقیق‌کننده‌ها در قرص‌های جویدنی باعث باز شدن قرص در دهان می‌شوند و همچنین باعث بهبود طعم فرآورده نیز می‌شود.

۲. چسباننده‌ها یا Binders: ماده‌ای که به پودر خاصیت بهم پیوستن یا بهم چسبیدن می‌بخشد، این مواد را همچنین مواد گرانول‌کننده می‌نامند. به عبارتی چسباننده‌ها وظیفه سالم نگه داشتن و نشکستن قرص‌ها بعد از پرس را به عهده دارند. علاوه بر آن با بزرگتر کردن اندازه ذره‌ای پودرها سبب بهتر شدن ریزش گرانول و ساخت قرص‌هایی با وزن یکنواخت می‌شود. از چسبها پرمصرف می‌توان نشاسته، ژلاتین و قندهایی مانند گلوکز، ساکارز و لاکتوز را نام برد.

۳. چرب‌کننده‌ها یا Lubricant: چرب‌کننده‌ها وظایف مختلفی در ساخت قرص دارند که از آن جمله می‌توان موارد ذیل را نام برد: جلوگیری از چسبیدن گرانول به سطوح دستگاه، کاهش اصطکاک بین ذرات، تسهیل خروج قرص از حفره ماتریس و افزایش سرعت ریزش گرانولی. از جمله پرمصرف‌ترین

چرب کننده ها تالک، استئارات منیزیوم و کلسیم ، اسید استئاریک و روغنهای گیاهی هیدروژنه شده را می توان نام برد.

۴. باز کننده ها: به منظور تسهیل در باز شدن و یا متلاشی شدن قرص ها در دستگاه گوارش از باز کننده ها در فرمولاسیون استفاده می شود. فرمولاسیون قرص ها باید به نحوی باشد که آزاد شدن ماده موثره از جسم بسرعت و با کارایی انجام شود. انواع نشاسته مثل نشاسته سیب زمینی و ذرت، پلی وینیل پیرولیدون، میکرو کریستالین سلولز ( آویسل) به عنوان باز کننده استفاده می شوند.

اطلاعاتی در مورد مواد جانبی و اکسپیان های پر کاربرد در قرص سازی و کپسول سازی:

۵. آسپاراتام: شیرین کننده بسیار قوی که می تواند بعضی از طعم های نامطبوع دارویی را بهبود بخشد. شیرین کنندگی ۱۸۰-۲۰۰ برابر بیش از سوکروز است.

۶. آکاسیا: در تهیه ی پاستیل ها یا لازنج ها به عنوان پایه به کار می رود. به عنوان چسباننده قرصها نیز استفاده می شود.

۷. اتیل سلولز: در فرمولاسیون های خوراکی جامد به عنوان ماده روکش دهنده آب گریز قرص ها و گرانول ها می باشد. روکش های اتیل- سلولزی برای اصلاح و تغییر الگوی آزادسازی داروها، پوشاندن طعم نامطبوع یا بهبود پایداری فرمولاسیون ها به کار می رود. به عنوان مثال برای جلوگیری از اکسیداسیون بعضی داروها می توان گرانول های حاوی آن را با اتیل سلولز روکش داد.

۸. پوویدون: به عنوان بهبود دهنده حلالیت ماده دارویی در فرمولاسیون های خوراکی و تزریقی استفاده می شود و می تواند انحلال داروهای کم محلول از اشکال دارویی خوراکی جامد را بهبود بخشد. محلول های پوویدون به عنوان روکش دهنده نیز می تواند به کار رود.

۹. تالک: تالک که امروزه کمتر استفاده می شود به عنوان کند کننده انحلال در فرآورده های کنترل رهش به کار می رود.

۱۰. سلولز میکرو کریستالین یا آویسل: به عنوان عامل چرب کننده (Lubricant) یا باز کننده هم به کار می رود.

۱۱. مانیتول: به عنوان شیرین کننده و رقیق کننده استفاده می شود. در فرآورده های آنتی اسید و فرآورده های ویتامینه مصرف می شود که به دلیل طعم شیرین و خاصیت خنک کنندگی دهان (گرمای انحلال منفی) از اجزای قرص های جویدنی نیز می باشد.

۱۲. لاکتوز: به عنوان چسباننده و از هم پاشاننده، پرکننده، بهبود دهنده ریزش به کار می رود به دلیل طعم شیرین و بازکنندگی در دهان در قرص های جویدنی نیز استفاده می شود.

۱۳. اسید سیتریک و اسید تارتاریک: به عنوان پایه ی اسیدی در قرص های جوشان استفاده می شوند.

۱۴. سدیم بی کربنات: به عنوان پرکننده و نیز به عنوان پایه ی بازی در فرمولاسیون های جوشان به کار می رود.

۱۵. بنزوات پتاسیم و پلی اتیلن گلیکول ها: لوبریکانت (چرب کننده) محلول در آب هستند که سبب بهبود حلالیت داروهای کم محلول در آب نیز می شوند.

۱۶. نشاسته: نشاسته به عنوان لوبریکانت باعث متلاشی شدن سریع قرص و تبدیل قرص ها به گرانول می شود.

ج) محلول های دارویی خوراکی: فرآورده های مایع حاوی ماده ی مؤثره در یک حلال (عمدتا آب) هستند، هستند. محلول های دارویی که از یک مخلوط پودر خشک دارویی تشکیل شده اند (مانند کلوگزاسیلین) که در زمان مصرف به شکل محلول در می آیند، در صورتی که پس از اتمام دوره ی درمان مقداری دارو باقی ماند اضافی دارو باید دور ریخته شود و نمی تواند در آینده مورد استفاده قرار گیرد. این شکل دارویی، دارورسانی یکنواخت تر و راحت تر از داروهای جامد است. برای نوزادان و کودکان کمتر از ۵ سال فرآورده های دارویی مایع برای مصرف خوراکی نسبت به کپسول و قرص ترجیح داده می شود.

د) شربت ها: محلول های خوراکی که ماده ی دارویی در پایه ای که عمدتا محلول ساکارز است قرار دارد اکثر شربت ها علاوه بر آب خالص و ماده دارویی حاوی مواد زیر می باشند:

۱. شکر، معمولا سوکروز یا جانشین شونده ی مناسب دیگر برای ایجاد شیرینی و ویسکوزیته

۲. مواد محافظت کننده ضد میکروب

۳. مواد معطر کننده

۴. رنگ دهنده یا مواد رنگی، مواد افزایش دهنده حلالیت، مواد قوام دهنده و نیز پایدارکننده

ح) الگزیرها: محلول‌های خوراکی حاوی آب و الکل (هیدروالکلی) شیرین و معطر شده‌اند که مقدار الکل آن عمدتاً ۵۰-۴۰٪ است. در مقایسه با شربت‌ها الگزیرها معمولاً شیرینی کمتری دارند و چون حاوی مقدار کمتری شکر هستند ویسکوزیته کمتری نیز داشته و در پوشاندن طعم نامطبوع دارو در مقایسه با شربت کمتر مؤثر هستند. مانند الگزیتر استامینوفن، برم هگزین و دی سیکلومین

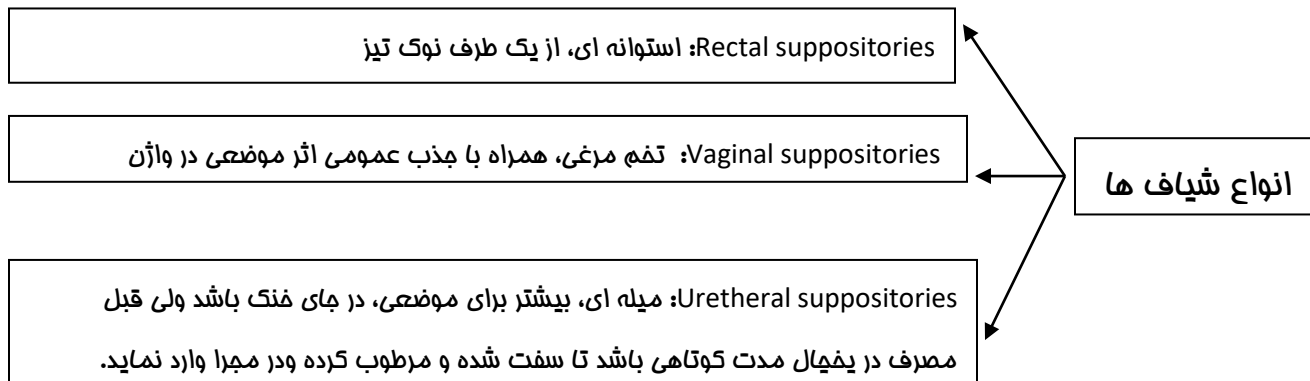
و) سوسپانسیون‌ها: سوسپانسیون‌های خوراکی که در آنها ذرات ریز ماده‌ی دارویی در یک حلال (معمولاً آب) به صورت معلق در می‌آید و ماده‌ی مؤثره تمایل به رسوب دارد و حتماً پیش از مصرف باید ظرف حاوی محصول تکان داده شود تا مقدار دارویی که در هر بار مصرف توسط بیمار مصرف می‌گردد یکنواخت‌تر باشد و اثر درمانی ایجاد گردد. سوسپانسیون‌هایی که برای تزریق عضلانی استفاده می‌شوند عمدتاً پایه روغنی دارند. سوسپانسیون‌های خوراکی مانند منیزیوم هیدروکساید، AlMgS و ایوبروفن و سوسپانسیون تزریقی با پایه روغنی مثل وازوپرسین

انواع دیگر اشکال دارویی شامل:

شیاف‌ها فرآورده‌های جامد دارویی که با ذوب شدن در ترشحات رکتوم، واژن و مجاری ادراری (یعنی در دمای بدن) دارو را به محل می‌رسانند. جذب دارو به وسیله‌ی شیاف‌ها تقریباً برابر جذب خوراکی آنها می‌باشد. رکتوم انتهایی‌ترین قسمت روده بزرگ که در بالغین حدود ۱۵ سانتی‌متر است. معمولاً خالی بوده و فقط دارای ۲ میلی‌لیتر ترشحات موکوس با  $pH=7.4$  است. به دلیل رگهای لنفاوی و خونی زیاد در این نقطه دارو به سرعت در بدن منتشر و پخش می‌شود. پایه‌ای که در شیاف‌ها استفاده می‌شود عمدتاً کره کاکائو است. شیاف‌ها در آب و هوای گرم باید در داخل یخچال نگهداری شود.

روش شیاف برای داروهایی که در مایعات گوارشی متعاقب مصرف خوراکی بی‌اثر می‌شوند یا نتوان دارو را خوراکی تجویز نمود. مثلاً به دلیل تهوع و استفراغ بیمار، بیهوش بودن بیمار یا داروهایی که دچار متابولیسم عبور کبدی هستند در استفاده از این روش بدون عبور از کبد وارد گردش عمومی خون می‌شوند. از معایب این روش، جذب غیر قابل پیش‌بینی و راحت نبودن روش استعمال می‌باشد.

به طور کلی داروهای مهبلی (واژینال) اغلب به منظور درمان عفونت های واژن تجویز می شوند و به اشکال مختلف نظیر کف، ژل، کرم و یا شیاف قابل دسترسی هستند. این اشکال دارویی معمولا به وسیله یک دستگاه موسوم به اپلیکاتور استعمال می شوند. شیاف های مهبلی به منظور جلوگیری از آب شدن باید در یخچال نگهداری شوند. داروهای مهبلی غالبا شبها هنگام خواب مصرف می شوند تا مدت زمان تماس دارو با مخاط و در نتیجه اثر بخشی دارو افزایش یابد. پس از استعمال دارو بهتر است از پدهای مخصوص جهت جذب ترشحات اضافی استفاده گردد.



روش استعمال شیاف از راه مقعد (رکتال):

در مصرف داروهایی که از طریق شیاف استعمال می شوند باید کاملا آگاهانه عمل کرد. لذا توجه به نکات زیر در خصوص مصرف شیاف های مقعدی ( رکتال) توصیه می شود:

۱. ابتدا دستور العمل مقدار و زمان مصرف را مطالعه نموده و سپس دستهای خود را بشویید.
۲. دستکش پوشیده، شیاف را از لفاف آلومینیومی مربوطه بیرون آورید. با استفاده از مواد روان ساز، انتهای مدور شیاف و سطح انگشت سبابه خود را لغزنده سازید. وازلین برای این منظور مناسب است.



۳. بر روی پهلوئی چپ خوابیده، پای راست خود را کمی خم کنید. چند نفس عمیق بکشید تا عضله مقعد از حالت انقباض خارج گردد. سپس شیاف را به آهستگی از طریق مقعد وارد ساخته به اندازه یک انگشت کامل به بالا برانید. در غیر این صورت شیاف پیش از حل شدن دارو خارج خواهد شد.
۴. انگشت خود را بیرون کشیده و دستکش را درآورید. به مدت ۱۵ دقیقه بر روی پهلوئی خود باقی بمانید.

روش استعمال داروهای مهبلی (واژینال):

۱. ابتدا دستور العمل مصرف دارو را مطالعه نموده و با نحوه کار با اپلیکاتور آشنا شوید. سپس دست ها و ناحیه مهبل را شستشو داده و ماده دارویی را به مقدار لازم در داخل اپلیکاتور قرار دهید.
۲. درمورد شیاف از مواد روان سازی نظیر ژل پترولیوم (وازلین) استفاده نمایید. در وضعیت خوابیده به پشت زانوها را خم کنید.
۳. با انگشتان دست لبه های طرفی مهبل را از هم جدا نموده با دست دیگر اپلیکاتور را به سمت عقب و پایین وارد مهبل کنید.
۴. پیستون اپلیکاتور را فشار داده و پس از قرار گرفتن دارو در مهبل اپلیکاتور را خارج نمایید.
۵. حداقل به مدت ۱۰ دقیقه در وضعیت خود باقی بمانید. اپلیکاتور و دستهایتان را با آب و صابون بشویید.



روش تزریقی

وقتی جذب سریع دارو مورد نیاز باشد مانند شرایط اضطراری و اورژانس، وقتی بیمار بیهوش است، قادر به مصرف خوراکی دارو نیست، مواقعی که دارو بعد از مصرف خوراکی تخریب یا بی اثر شود (انسولین ها و داروهای پروتئینی) یا جذب خوبی نداشته باشد راه تزریقی ترجیح داده می شود. سه راه اصلی تزریق عبارتند از راه زیر پوستی (S.C)، داخل عضلانی (I.M) و داخل وریدی (I.V). فرآورده های تزریقی معمولا محلول ها، سوسپانسیون های استریل داروها در آب یا سایر پایه های مناسب همانند پایه های روغنی هستند که سوسپانسیون های تزریقی شروع اثر دیرتر از محلول های تزریقی دارند.

به طور کلی در روش تزریق وریدی باید فرآورده به صورت محلول آبی تهیه شده و حتما پس از تزریق نیز به صورت محلول در بدن باقی بماند و در سیستم گردش خون رسوب ننماید و اگر چنین اتفاقی بیافتد منجر به آمبولی خواهد شد. بعلاوه برای جلوگیری از مشکل آمبولی معمولا محلول های روغنی داروها به صورت وریدی تزریق نمی شوند معینا امولسیون های چربی در بیمارانی که از ورید تغذیه می شوند و کالری آنها نمی تواند از گلوکز تامین گردد، مورد استفاده قرار می گیرد.

چون مایعات بدن آبی هستند وقتی داروها در پایه های روغنی پخش می شوند فرآورده هایی به دست می آیند که جذب آنها کندتر بوده لذا چنین فرآورده هایی می توانند به صورت دپو (Depot) عمل نموده و مخزن کوچکی از دارو را در محل تزریق تشکیل دهند که به مرور دارو از آن آزاد گشته، جذب شده و وارد گردش عمومی خون می شود. چنین فرآورده هایی (همانند فرآورده های تزریقی حاوی پنی سیلین) به صورت عمقی در عضله تزریق می گردند.

#### راه موضعی

به منظور اعمال اثرات درمانی موضعی روی پوست مورد استفاده قرار می گیرند. اگر چه این راه می تواند به منظور رساندن دارو به صورت سیستمیک (مثل استرادیول) مورد استفاده قرار گیرد اما جذب داروها از طریق پوست غالبا کم و نامنظم می باشد. داروهایی که به صورت موضعی روی پوست استعمال می شوند شامل ضد قارچ ها و ضد التهاب ها و همچنین امولینت ها در یک پایه ی نیمه جامد مناسب هیدروفیل (آب دوست) یا هیدروفوب (آب گریز) هستند. اشکال دارویی موضعی به شکل های پماد، کرم، ژل، لوسیون، برچسب پوستی وجود دارند. پماد ها اشکال دارویی با پایه های لیپوفیل و چرب هستند که بیش از ۵۰٪ آنها مواد جامد و چرب می باشد و بر روی منطقه ای از بدن یا به عنوان محافظ و یا نرم کننده استفاده می شود. کرم ها فرآورده های

نیمه جامد و فاقد پایه چرب (مانند وازلین، موم و...) هستند در نتیجه راحتتر روی پوست پخش و جذب می شود. اغلب فرآورده های آرایشی بهداشتی و مرطوب کننده به این شکل عرضه می شوند.

ژل ها فرآورده های نیمه جامد امولسیون یا سوسپانسیونی است که در مصرف آن بر روی پوست احساس خنکی حاصل می شود. لوسیون شکل مایع دارو به صورت محلول یا سوسپانسیون که در حجم کم و غالبا در بسته بندی دارای قطره چکان و یا افشانه (اسپری) تولید و عرضه می شود. انواع مختلفی از قطره ها نظیر قطره های چشمی، قطره های گوش، قطره های بینی، قطره های موضعی و قطره های خوراکی وجود دارد. بسیاری از قطره ها به ویژه قطره های استریل چشمی به صورت استریل تولید و بسته بندی می شوند.



برچسب های پوستی، که این فرآورده ها به شکل برگه چسبناک پوستی آغشته به دارو بر روی پوست ناحیه ای از بدن چسبانده می شود. ماده دارویی به تدریج با عبور از پوست، جذب عروق زیر پوست شده و در سراسر بدن توزیع می شود. مانند برچسب های استروژن

روش مصرف فرآورده های پوستی

در مورد داروهایی که از طریق فرآورده های پوستی به مصرف می رسند باید کاملا آگاهانه عمل کرد. لذا توجه به نکات زیر توصیه می شود:

۱. ابتدا با مطالعه برچسب دارو از مقدار توصیه شده مصرف آگاهی حاصل کنید. سپس دست های خود را بشوید و در مورد بثورات و زخم های پوستی باز، جهت پیشگیری از بروز عفونت از دستکش پاکیزه استفاده نمایید.

۲. در صورتی که مقداری دارو از نوبت استعمال قبلی باقی مانده موضع را با صابون ملایم و آب ولرم شستشو دهید، مگر آنکه پزشک دستور دیگری داده باشد.

۳. به وضعیت پوست توجه کنید بر روی بثورات یا زخم های پوستی باز نباید دارو استعمال شود مگر مواردی که دارو به به همین خاطر تجویز شده باشد.
۴. بر اساس وسعت ناحیه مورد نظر، مقدار کافی از کرم یا پماد را در کف دست خود قرار داده، آنرا نرم کنید. سپس دارو را به صورت یکنواخت و در یک لایه نازک در جهت مسیر رشد موها بر روی پوست پخش نمایید.
۵. سطح پوست را باز گذاشته یا از یک پانسمان شل برای محافظت از آلودگی لباسهایتان استفاده کنید. از پانسمان های محکم که مانع عبور هوا می شوند نباید استفاده کرد، مگر آنکه پزشک چنین دستوری داده باشد.

#### روش استفاده از برچسب های پوستی

۱. ابتدا دستورالعمل مصرف دارو را مطالعه نموده، سپس دست هایتان را بشویید. برچسب را از پوشش محافظ آن خارج سازید و آن را از لبه بگیرید. به سطح چسبناک آن دست نزنید.
۲. فوراً برچسب را در محل مورد نظر قرار داده، با کف دست به مدت ۱۰ ثانیه فشار دهید تا به طور کامل (مخصوصاً اطراف لبه های آن) بچسبد.
۳. پس از ۲۴ ساعت یا مدت مقرر شده توسط پزشک برچسب را برداشته، محل دیگری را برای برچسب بعدی انتخاب کنید. حداقل به مدت یک هفته نباید از محل قبلی استفاده کرد. زیرا موجب تحریک موضعی پوست خواهد شد.
۴. برچسب استفاده شده را از وسط تا کرده روی هم بچسبانید و به دور از دسترس کودکان یا حیوانات دور بیندازید.

#### راه تنفسی

ناحیه ی غنی و سرشار از مویرگ ها در آلونول ها باعث جذب سریع و متعاقب آن اثرات سریع دارو با سرعتی مشابه تزریق وریدی دارو است. اندازه ی ذرات تعیین کننده ی میزان عمق نفوذ ذرات به داخل قسمت های مختلف ریه است.



## دوش ها

محلول های آبی هستند که به عنوان شستشو دهنده یا ضد عفونی کننده قسمتی از بدن یا حفرات بدن به کار می روند. دوش ها اکثرا به شکل پودر خشک تجویز شده و دستور حل نمودن در حجم معینی از آب گرم استفاده می شوند. مثلا دوش های واژینال که با استفاده از سرنگ یا اپلیکاتور می توانند مورد استفاده قرار گیرند و عمل شستشو انجام شود.

## مراقبت های دوران بارداری

استفاده از الکل در طول بارداری با نقص های جنینی همراه بوده است. مصرف سیگار در دوران بارداری منجر به زایمان زودرس، تولد نوزاد با وزن کم و برخی عوارض دیگر می شود. برای کمک به ترک سیگار در این دوران، می توان از فرآورده های نیکوتین و ترجیحا فرمهای آدامس یا قرص مکیدی استفاده نمود. در صورت استفاده از پچ نیکوتین مدت استفاده باید ۱۶ ساعت در روز ( به جای ۲۴ ساعت ) باشد.

پیشگیری از عفونت ها در دوران بارداری ضروری است. زنانی که در فصل شیوع آنفولانزا در سه ماهه دوم یا سوم بارداری بسر می برند، باید واکسن آنفولانزا دریافت کنند. همچنین زنانی که به دلیل داشتن بیماری های همراه در خطر عوارض ناشی از آنفولانزا هستند، بدون در نظر گرفتن زمان بارداری باید واکسن دریافت کنند.

مصرف ویتامین ها و املاح

استفاده از یک رژیم متعادل حاوی ویتامین های B، ویتامین های محلول در چربی (A، D، E و K) ، اسید فولیک و املاح (آهن، کلسیم، فسفر، منیزیم، ید و روی) در دوران بارداری ضروری است. بنابراین زنان باردار باید مولتی ویتامین مخصوص این دوران (prenatal multivitamin) دریافت نمایند. این فرآورده ها باید از چند ماه پیش از بارداری مصرف شوند تا نسبت به برآورده شدن نیازهای تغذیه ای در دوران بحرانی ارگانوژنز و رشد جنین اطمینان حاصل شود. نیاز به آهن در دوران بارداری به دلیل افزایش حجم خون مادر، نیاز جفت و جنین و خونریزی در زمان زایمان افزایش می یابد. کمبود آهن در مادر ممکن است باعث سقط خود بخودی، زایمان زودرس و آنمی نوزاد شود. زنان باردار باید روزانه ۶۰-۱۲۰ میلی گرم آهن عنصری (المنتال) دریافت کنند. زنان باردار در صورت ابتلا به آنمی فقر آهن، باید روزانه ۶۰-۱۲۰ میلی گرم آهن عنصری دریافت کنند.