

وبالمقابل فإن الأدوية المعطاة فموياً نادراً ما تمتص بشكل كامل وهذا راجع للحواجز الحيوية والكيميائية والفيزيائية المتعددة والتي تقف عائقاً أمام امتصاصها بما فيها التفاعلات مع محتوى المعدة والأمعاء لذلك فإن جرعة الدواء في المستحضرات الحقنية ستكون أقل منها في المستحضرات الفموية بهدف الوصول إلى تركيز مماثل في الدم ونفس التأثيرات السريرية.

يمكن الوصول إلى امتصاص كاف لبعض الأدوية عن طريق المستقيم، السبيل المعدي المعوي، تحت اللسان، عبر الجلد ومن مواقع أخرى. لذلك يجب دراسة كل دواء بمفرده لتحديد أفضل طريقة للإعطاء وبالشكل الصيدلاني المناسب وبالكمية المناسبة للحصول على الاستجابة المطلوبة. فلكل شكل صيدلاني المقدار الدوائي، الذي يجب تحديده وفق الدراسات السريرية الجارية على المرضى المتطوعين .

ونظراً لكون بعض الأشكال الصيدلانية مثل الكبسولات والأقراص العادية لا تسمح بتقسيمها من قبل المريض إلى جرعات مجزأة ، لهذا يُحضر المصنعون عادة منتجات بعدة تراكيز من المواد الدوائية وتُذكر هذه الكميات على العبوات .

الشكل الصيدلاني الجرعي وطرق اعطاء الدواء Dosage Form and Route of Administration

قد تختلف الجرعة الفعالة للدواء حسب الشكل الصيدلاني الجرعي dosage form وطريق اعطاء الدواء route of administration ، إذ أن الأدوية التي يتم إعطاؤها بالحقن الوريدي تدخل إلى الدم مباشرة وبشكل كامل. وعلى العكس من ذلك فإن الأدوية المعطاة فموياً نادراً ( ان لم يكن دائماً) ميثم امتصاصها بالكامل إلى مجرى الدم بسبب الحواجز الفيزيائية والكيميائية والبيولوجية في طريق امتصاصها. وهكذا في كثير من الأحيان ، يتطلب الأمر جرعة محقونة ( عن طريق الحقن) أقل من الجرعة الفموية للحصول على نفس التأثيرات الاكلينيكية. وقد تحدث معدلات ودرجات متباينة لالامتصاص نتيجة لاعطاء الدواء عن طريق المستقيم rectum والقناة المعدية المعوية gastrointestinal tract ، ومن تحت اللسان sublingually وعن طريق الجلد، ومن الطرق الأخرى للاعطاء.

لذلك فإنه لدواء معين تعتبر الأشكال الصيدلانية الجرعية المختلفة جديدة من قبل ادارة الغذاء والدواء ويجب تقييم كل منها على انفراد عبر دراسات اكلينيكية لأجل تحديد جرعاتها الفعالة.

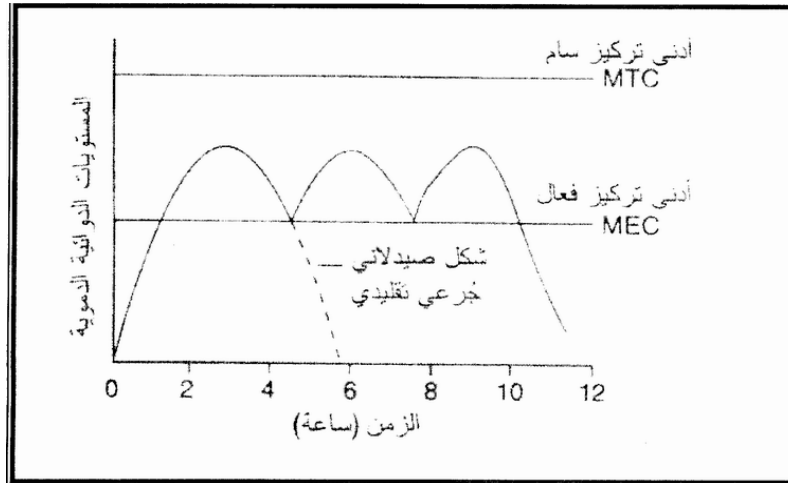
تقدير جرعات الدواء ومصطلحاتها:

يعتمد تقدير جرعات الدواء على عدد من العوامل كما سنذكر لاحقاً، وبغية ملائمة اعطاء الجرعات، تتم صياغة التركيبة لمعظم المنتوجات الدوائية بحيث تحتوي على جرعة الدواء المعتادة في وحدة جرعية واحدة ( مثل الكبسولة)، أو في حجم محدد (مثل 5 مل أو ملعقة شاي صغيرة) للشكل الصيدلاني الجرعي السائل. ولكي يوفو متطلبات تقدير الجرعات المتفاوتة، غالباً ما يصوغ المصنعون تركيبة الدواء في أكثر من شكل صيدلاني جرعي واحد وبأكثر من قوة واحدة.

يمكن وصف جرعة الدواء على أنها كمية كافية وليست أكثر من اللازم، وتكمن في تحقيق التأثير العلاجي الأمثل مع المأمونية ولكن بأدنى جرعة ممكنة. ويوضح المنحنى المألوف على شكل جرس والموضح في الشكل ، أنه في عينة ذات توزيع طبيعي ستعطي جرعة الدواء ماندهوه التأثير الوسطي average affect في أغلبية الأشخاص. ومع ذلك، سوف يعطي الدواء تأثيراً أكبر من الوسطي. وتعد كمية الدواء التي ستعطي التأثير المرغوب فيه في أغلبية المرضى البالغين جرعة البالغين المعتادة للدواء وهي في أغلب الظن قد تكون جرعة البداية للمريض. من هذه الجرعة البدئية قد يقوم الطبيب إذا دعت الضرورة، بزيادة أو خفض الجرعات اللاحقة ليفي بالاحتياجات الخاصة للمريض. وقد تعطي أدوي معينة أكثر من تأثير واحد حسب الجرعة المعطاة. مثال: الباربيتوريات بجرعة منخفضة تكون مهدئة، أما بجرعة أكبر تكون منومة. قد تتسبب الجرعات التي تقع خارج المجال الجرعي المعتاد للدواء في جرعات متدنية، أو جرعات مفرطة overdose.

في حالة بعض الأدوية، قد يتطلب الأمر جرعة بدئية أو جرعة تحضيرية، أو جرعة تحمل للوصول الى التركيز المرغوب فيه للدواء في الدم أو الأنسجة، بعد ذلك تتم المحافظة على مستوى التركيز بالدم بالاعطاء اللاحق لجرعات المداومة المجدولة بانتظام.

قد يكون لبعض المنتجات البيولوجية، مثل الغلوبولين المناعي للتيتانوس جرعتان مختلفتان احاهما وقائية prophylactic والثانية علاجية therapeutic والتي تعطى للمريض ألمصاب بالمرض.



منحنيات افتراضية لمستويات دوائية في الدم بدلالة الزمن للأشكال الصيدلانية الجرعية الصلبة التقليدية ونتاج التأثير المتعدد multiple-action product.

إن الطبيب عندما يحدد للمريض مقدار الجرعة الدوائية لدواء ما فإنه يأخذ بعين الاعتبار أيضاً بعض الخصائص الفردية للمريض مثل وضع ونمط الجملة العصبية وظائف الغدد الصم لدى المريض ووجود أو غياب بعض الحالات النسيجية المرضية والحالة الفيزيولوجية العامة والتفاعلات تجاه بعض المواد الدوائية وخاصة التحسسية منها، وكذلك الاعتياد على بعض الأدوية وغيرها. أخيراً لا بد أن نذكر أن الصيدلي يعرف الجرعة العظمى المحددة في الدستور لجميع الأدوية وخاصة السامة منها ولذلك عندما يلاحظ أن الطبيب قد أخطأ وزاد هذه الجرعة عن الحدود المسموح بها دستورياً يجب أن يخبر الطبيب . أما إذا أصر الطبيب خطأً عما سبق وأسلفنا فيمكن صرف المقادير الزائدة على مسؤولية الطبيب وتبقى الوصفة لدى الصيدلي كوثيقة خطية.

## عنونة الأدوية واللصاقات Labeling of medicines

عنونة المستحضرات الدوائية

### Drug Product Labelling

إن عملية عنونة المستحضرات الدوائية وتوسيمها هي من المهام الملقاة على عاتق الصيدلي، ولذلك لا بد من أن يقدم الصيدلي النصائح والإرشادات الخاصة للمريض حول استعمال الدواء، ويجب تثبيت ذلك كتابة على العبوات التي يعطيها للمريض، وذلك وفق ما ورد في الوصفة الطبية، وكذلك لا بد من الصاق التعليمات الإضافية الخاصة بطرق استعمال الدواء، وكيفية تناوله، وبعض الملاحظات الخاصة الأخرى. لقد حددت التشريعات الصيدلانية في كل بلد الأحكام الخاصة بالعنونة والتوسيم، وأناطت مهمة تطبيق هذه التعليمات بالصيدلي المسؤول، سواء كان ذلك في الصيدلية الخاصة أو صيدلية المشفى أو المصنع الدوائي وغيرها.

تختلف العنونة حسب المستحضر إذا كان يحوي مواد دوائية سامة أو لا يحوي، ففي حال المستحضرات غير الحاوية على مواد دوائية سامة تكون اللصاقة بيضاء ومطبوعة بأحرف سوداء. وإذا كان المستحضر للاستعمال الداخلي فيكتفى بهذه اللصاقة، وتضاف التعليمات العامة المذكورة أعلاه. أما إذا كان المستحضر للاستعمال الخارجي فهناك حالتين:

\* في حال المستحضرات الدوائية الجلدية، يضاف إلى العنوان السابق لصاقة خضراء يذكر عليها استعمال خارجي.

\* في حال المستحضرات الدوائية الأخرى، كالطلاءات والغراغر فيضاف لصاقة بيضاء ثانية يكتب عليها لا تبلى هذا الدواء.

، فإن كانت C أو B أو A إذا كانت المستحضرات الدوائية حاوية على مواد دوائية تعود إلى الجداول المقادير طفيفة جداً وأقل من الكميات المحددة في الدستور، فإنها معفية من قيود العنونة الإلزامية للمواد السامة، وتعونون تماماً مثل المواد غير الحاوية على مواد سامة، غير أن هذا الإعفاء لا يشمل المواد الخام ولا المحاليل المستعملة للزرع، وفي الأحوال الأخرى يمكن أن تجرى العنونة بوجود أحد هذه المواد على الشكل الآتي:

- عندما تحوي المستحضرات مواد دوائية من الجدول (أ) فيضاف إلى العنوان السابق لصاقاً حمراء يذكر عليها (سم لا تتجاوز المقادير المعطاة).

- وعند وجود أدوية الجدول (ب) فتوضع لصاقاً برتقالية، ويذكر أيضاً (سم لا تتجاوز المقادير المعطاة)، بالإضافة إلى ذكر النسبة المئوية لهذه المادة في المستحضر بحروف كاملة واضحة.

- وفي حال مواد الجدول (ج) فتضاف لصاقاً خضراء يكتب عليها (يجب أن يستعمل بحذر). عند كون المستحضرات الدوائية معدة للاستعمال الخارجي، تضاف كلمة (استعمال خارجي) إلى نفس اللصاق الملونة السابقة.

إن المستحضرات الدوائية المعدة للاستعمال في الطب البيطري تسري عليها الأحكام المذكورة ذاتها مع وجوب إضافة كلمة (استعمال بيطري) على هذه اللصاق.

أما بالنسبة إلى المستحضرات الصيدلانية الجاهزة فإنها تخضع كذلك للقواعد المذكورة مع إضافة كلمة (لا يعطى دون وصفة) وخاصة بالنسبة إلى المستحضرات الحاوية على أدوية الجداول الثلاثة.

أخيراً فإن كل هذه التفصيلات التي تبدو بديهية هي ذات أهمية فعلية حيث يتوقف على نتائجها الخطيرة حياة المريض وخاصة عند عدم اتباعها بحذافيرها. كما أن الصيدلي الذي يهملها يكون عرضة للقضاء. ونستنتج أنه لا دواء دون لصاق ولا دواء دون عنوان كامل.

#### اللصاقات الدوائية Drug Labelling:

إن لصاق الوصفات عادة تحضر من قبل الصيدلي، وفي بعض حالات التحضير الكبيرة فيمكن استعمال لصاقات نموذجية خاصة مطبوعة سلفاً لهذا الهدف، والصيدلي هو المسؤول عن صحة المعلومات الواردة على اللصاق. إن اللصاق يجب أن تكون نظامية وذات منظر لائق وملفت للنظر، ومن المهم أن نتذكر أن المريض يحكم على الوصفة الطبية بواسطة المستحضر النهائي المقدم إليه، فإذا لم يكن للصاق والعبوة منظر جيد فإن المريض يمكن أن يظن أن الوصفة الطبية قد حضرت بلا عناية أو اهتمام. وهذا لا يليق بالصيدلة كمهنة. واللصاق التي هي عامل هام في إعطاء المنظر العام للمستحضر النهائي لا بد أن تستعمل بشكل جيد، ويمكن أن تكون مطبوعة باسم الصيدلية، وتحمل شعارها الخاص بشكل جميل ومنسق.

إن حجم اللصاق يجب أن يتناسب مع حجم العبوة التي يقدم بها الدواء ويطبوع عليها:

\* اسم وعنوان وهاتف الصيدلية The name, The telephone number and Address of the pharmacy؛

\* رقم الترخيص ورقم الوصفة في سجل الوصفات The serial number of the prescription؛

\*The date of the preparation؛ تاريخ التحضير

\*The name of the patient؛ اسم المريض

\*Directions for use, including any precautions, as indicated on the prescription؛ إرشادات الاستعمال

\*The name of the prescriber. اسم الطبيب الواصف

كل هذه الأمور لها عناوين خاصة مطبوعة في اللصاقة، ويجب على الصيدلي أن يكتب طريقة الاستعمال بشكل واضح وكامل، مثال: مضغوظة واحدة قبل الطعام بربع ساعة أربع مرات يومياً. أو يؤخذ ثلاث ملاعق صغيرة كل يوم. يؤخذ برشانة قبل الأكل. يؤخذ خمس قطرات صباحاً قبل الإفطار. ... وهكذا. في حال الوصفات الحاوية على مواد مخدرة فيضاف إلى ما ورد أعلاه عنوان المريض وعنوان الطبيب ورقم التسجيل في سجل المخدرات. عندما لا تتسع اللصاقة إلى كل ما ورد أعلاه حسب القوانين فلا بد من إضافة لصاقة أخرى، وفي حالات متعددة لا بد كذلك من ذكر اسم وكنية الصيدلي بشكل واضح على اللصاقة.

يطلب في أغلب الأحيان إضافة لصاقات إضافية للإرشادات الخاصة لكل وصفة على حدا، وفي المستحضرات الصيدلانية الصناعية لا بد من إضافة رقم التصنيع. عندما تكون العبوات صغيرة جداً تستعمل لصاقة ضيقة وطويلة تكون بشكل حلزوني حول العبوة أو يمكن إبدال ذلك بأن يلصق في العبوة رقم الوصفة وعلى غلاف خاص Cellofane خارجي واسع تكتب لصاقة لكل منها. ويمكن أن تغطي اللصاقة المكتوبة بورق سلفان لحماية اللصاقة من التلف.

اللصاقات الإضافية:

حسب الهدف من إعطاء الدواء وحسب حالة الدواء فإنه يطلب إضافة بعض التعليمات الخاصة بالاستعمال. فمثلاً (تضاف هذه اللصاقة في حال احتواء Shake well befor using يضاف (خض الزجاجة جيداً قبل الاستعمال

المستحضر على أجزاء دوائية معلقة يمكن أن تنفصل عند ترك الدواء جانباً، وأثناء الاستعمال مثل الأمزجة والغسولات والمستحلبات، أو عندما يكون هناك إمكانية ترسب أو انفصال بعض الأجزاء الدوائية. وهناك مستحضرات يجب أن تضاف عليها هذه العبارة حتى ولو بدت بالعين المجردة أنها شفافة مثل شراب الفنرغان

Phenergan.

لضمان عدم استعمال الدواء في مواضع أخرى غير التي وصف لأجلها لا بد من إضافة لصاقات (دواء عيني ( وهكذا (for the nose) (دواء أنفي external use) (دواء خارجي for the ear) (دواء أذني for the eye) ( وهي نادرة الاستعمال حيث إنها تؤثر على المريض وتجعله يخاف poison... كما يمكن إضافة عبارة (سم not to be استعمال الدواء حتى وفق التعليمات المذكورة. يمكن كذلك إضافة عبارات (لا تبتلع الدواء

(Keep) أو (يحفظ بعيداً عن تناول الأطفال (Keep in a cool place) أو (يحفظ في مكان بارد swallowed) (وغير هذه اللصاقات. used internally) أو لصاقه (للاستعمال الداخلي out of the reach of children) أخيراً هناك أنواعاً كثيرة للاصاقات الإضافية تستخدمها المشافي الأمريكية والبريطانية وغيرها وذلك لتثبيت المعلومات التي غالباً ما ينساها المريض. تتضمن هذه الصاقات الملاحظات الكثيرة والتي منها الارشادات والنصائح التالية:

تحذير: هذا الدواء يجلب النعاس، ابتعد عن تناول المسكرات، إذا أثر الدواء عليك في هذا المجال ابتعد عن قيادة السيارة أو العمل مع الآلات.

تحذير: ابتعد عن تناول المشروبات الغولية مع هذا الدواء.

تحذير: تناول هذا الدواء حتماً قبل الطعام، أو تناول هذا الدواء مع الطعام، أو بعد الطعام.

تحذير: يجب عدم مضغ هذه الأقراص، وتبلع كاملة دون مضغ.

تحذير: هذا السائل يستعمل بحذر، لذا يجب أن لا يمس الأيدي والجلد والألبسة.

تحذير: تناول هذا الدواء على الريق، أو قبل الطعام بساعة على الأقل، أو قبل الطعام بنصف ساعة على الأقل.

تحذير: احذر شرب عصير الفواكه مع هذا الدواء، أو لا تشرب عصير الكريفون أثناء استعمال هذا الدواء.

تحذير: لا تشرب الحليب مع هذا الدواء، أو اشرب عصير الفواكه مع هذا الدواء.

تحذير: اشرب كميات كبيرة من الماء عند تناول هذا الدواء.

تحذير: اطلب نصيحة الطبيب قبل أن تتناول الأسبرين مع هذا الدواء.

تحذير: ابتعد عن تناول زيت البارافين مع هذا الدواء، أو اشرب الماء بعد هذا الدواء.

تحذير: هذا الدواء يؤدي لاصطباغ البول باللون.

تحذير: يؤخذ هذا الدواء أثناء الطعام، وليس مع مواد مضادة للحموضة.

لصاقات الأدوية التي تصرف بدون وصفة OTC Labelling

تعنون بنفس الطريقة العامة للعنونة

التعبئة والتخزين للمستحضرات الصيدلانية

## Packaging and Storage of Pharmaceuticals

تعد التعبئة والتوسيم والتخزين الخاصة بالمستحضرات الصيدلانية كلها أساسية لثبات المنتج والاستعمال الفعال.

### الحاويات Containers

تتدرج معايير تعبئة المستحضرات الصيدلانية بواسطة المصنعين في قسم ممارسة التصنيع الجيد لدستور التنظيمات

الفيدرالية، في دستور الأدوية الأمريكي وكتيب الوصفات الوطني وفي الدلائل الإرشادية لإدارة الغذاء والدواء

لتقديم وثائق تعبئة وتغليف الأدوية البشرية والمستحضرات البيولوجية.

عند تقديم طلب دواء جديد، يتوجب على المُصنِّع إدراج كل الوثائق المتعلقة بتعبئة وتغليف المنتج. وحسب الاستقصاءات السريرية يجب أن تبدي التعبئة كفاءة بتوفير ثبات كاف خلال مدة التجارب السريرية الى مراحلها النهائية، وكلما قربت الدراسات السريرية من مراحلها النهائية ، يتوجب تطوير المعلومات حول المواصفات الكيميائية والفيزيائية للحاوية، وأدوات الإغلاق، والمكونات الأخرى التي تشكل جزءاً من نظام التعبئة والتغليف للمنتج المقترح بغية ضمان ثبات الدواء أثناء العمر التخزيني المتوقع له shelf life. هناك مواصفات مختلفة مطلوبة لأجل الحاويات التي تحتوي مواد حقنية، أو غير حقنية، أو مضغوطة، أو الحاويات التي تحوي كميات كبيرة، وكذلك الحاويات المصنوعة من الزجاج أو البلاستيك، أو المعدن. في كل الحالات ، يجب أن تبدي العبوة ونظام الإغلاق بأنها فعالة للمنتج المعين، الذي من أجله تكون مستخدمة. واعتماداً على الاستعمال المعقود ونمط الحاوية، يتوجب انجاز الاختبارات التالية:

- Physicochemical properties
- Light-transmission for glass or plastic
- drug compatibility
- Leaching and/or migration
- Vapor transmission for plastics
- Moisture barrier
- Toxicity for plastics
- Valve,actuator, metered dose, particle size, spray characteristics, and leaks for aerosols
- Sterility and permeation for parenteral containers
- Drug stability for all packaging.

تعريف الحاوية:

حسب الـ usp

الحاوية هي التي تحمل المادة الدوائية ويمكن أن تكون أو لا تكون على تماس مباشر مع المادة.

الحاوية المباشرة: immediate container هي التي تكون بتماس مباشر مع المادة في كل الأزمان.

تُعد أداة الإغلاق جزءاً من الحاوية.

يجب أن تكون الحاوية بما فيها أداة الإغلاق نظيفة وجافة قبل تعبئتها بالدواء.

يجب أن لا تتفاعل الحاوية فيزيائياً أو كيميائياً مع الدواء حتى لا يتبدل القوة أو الجودة، أو النقاوة إضافة الى المتطلبات الدستورية الأخرى.

كذلك تصنف الحاويات في دستور الأدوية الأمريكي حسب مقدرتها على حماية المحتويات من الظروف الخارجية.

كما يلي:

الحاوية المغلقة: well closed container على أنها تحمي المحتويات من الأجسام الصلبة الخارجية ومن حدوث نقص في المادة الدوائية تحت ظروف المداولة، والشحن، والتخزين، والتوزيع.

الحاوية محكمة الإغلاق: Tight container

تحمي المحتويات من التلوث بواسطة السوائل الخارجية، أو الأجسام الصلبة، أو الأبخرة، ومن فقدان المادة، ومن التزهير efflorescence أو التميع، أو التبخر تحت الظروف العادية أو المألوفة في التداول، والشحن، والتخزين، والتوزيع، وأن يكون إغلاقها محكم بعد الفتح وإعادة الإغلاق.

الحاوية الكتيمة للهواء hermetic container :

هي منيعة لدخول الهواء أو أي غاز آخر تحت الظروف العادية أو المألوفة في التداول، والشحن، والتخزين، والتوزيع.

الحاويات الكتيمة للهواء والمعقمة:

تستعمل بشكل عام لحمل المستحضرات التي تعطى بالحقن.

الحاوية مفردة الجرعة single dose container هي التي تُقصد من كمية الدواء المحتواة فيها، أن تكون الجرعة واحدة وعندما تُفتح لا يمكن إعادة إغلاقها مع ضمان استمرار العقامة. تتضمن هذه الحاويات الأمبولات المغلقة بالصهر والمحاقن المملوءة مسبقاً .

الحاوية متعددة الجرعة: multiple – dose

هي حاوية كتيمة للهواء وتسمح بسحب أقسام متتالية من محتواها دون أي تبدل في القوة، أو في تعريض جودة أو نقاوة القسم المتبقي للضرر. يطلق على هذا النوع من الحاويات بشكل عام القنينات vials .

أن تعبأ الأشكال الصيدلانية الجرعية كالأقراص، والكبسولات، والسوائل الفموية، في حاويات مفردة الوحدة، أو حاويات متعددة الوحدة. (زجاجة تحوي 100 حبة مثلاً)

في كلا الحالتين، يجب أن توسم العبوة ذات الوحدة المفردة بشكل مناسب بهوية المنتج، والجودة والقوة واسم المصنِّع، ورقم وجبة المنتج وذلك لضمان العرف على الدواء.

التخزين Storage:

لضمان ثبات المستحضر الصيدلاني أثناء فترة العمر التخزيني shelf life يجب أن يُخزّن المنتج بظروف مناسبة حسب المصطلحات التالية:

يحفظ في مكان بارد cold أي درجة حرارة لا تتجاوز 8 درجة مئوية، تُعد الثلاجة مكاناً بارداً بحرارة بين 2 و 8 درجة مئوية، أما الفريزر تكون فيها الحراريين -20 و -10 .

الحرارة المعتدلة تكون بين 8 و 15 درجة مئوية.

حرارة الغرفة تكون بين 20 و 25 درجة مئوية

الحرارة بين 30 و 40 تعتبر حارة ، أما فوق الدرجة 40 درجة مئوية فتعتبر الحرارة زائدة.