

دکتر جواد فرید\*  
دکتر علی نخودچی\*



# مسمومیت‌ها و اثرات ناخواسته حاصله از مواد فرعی اشکال دارویی

اشکال جامد خوراکی

مقدمه:

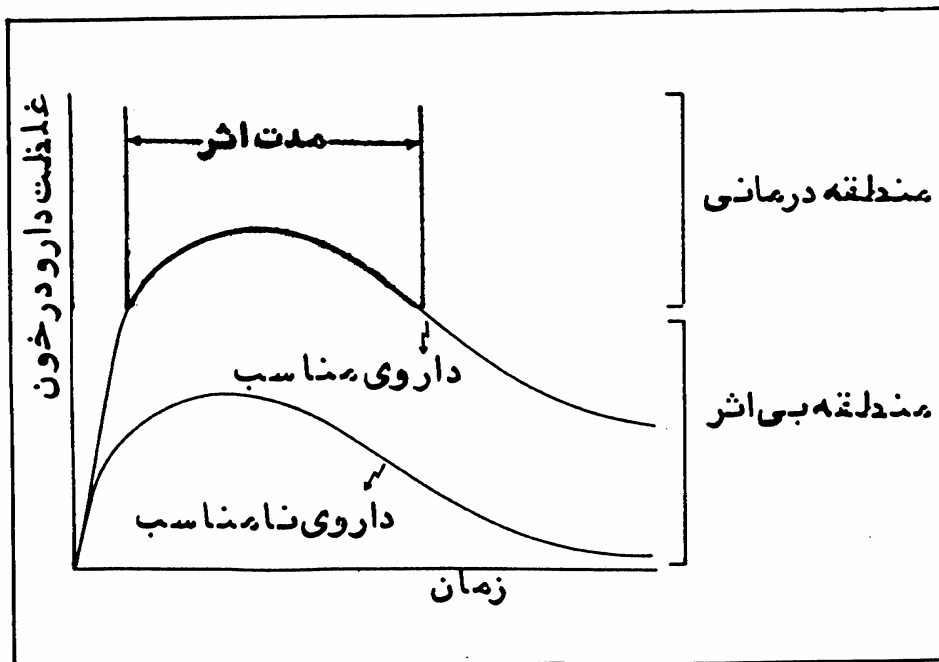
نیست بلکه لازم است يك سلسله عملیات داروسازی روی آن انجام گیرد تا قابل تحمل توسط بیمار باشد. سلسله عملیات مذکور که در داروسازی اصطلاحاً فرمولاسیون نامیده میشود

دارو بصورت اولیه قابل تجویز به بیمار

\* گروه داروسازی صنعتی دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

عوارض فوق العاده شدید در بدن ایجاد نمایند. روی این اصل در کشورهایی که از نظر تکنولوژی داروسازی پیشرفته هستند در فرهنگهای داروئی آنها علاوه بر ماده موثره اسپسیالیتته های داروئی، اکسیپیانهای آنها نیز نگاشته شده است تا پزشك متوجه باشد بازاء هر تجویز چه نوع و چه مقدار از مواد فرعی وارد بدن بیمار می گردد. از این جمله کتابها، میتوان به P. D. R امریکا، Vidal فرانسه، Mimes

عبارت از افزودن اکسیپیانها یا مواد فرعی است که این مواد اصولاً بایستی از نظر فیزیولوژیکی بی اثر باشند، ولی متاسفانه همین مواد در بعضی از موارد، خود منشاء مسمومیتها و عوارض ثانوی است، و چون در دانشکده های پزشکی ایران مسائل داروسازی به اندازه کافی تدریس نمی شود علیهذا بعضی از تجویز کنندگان دارو بدون توجه به اکسیپیانهای موجود در فرمولاسیون اشکال



شکل ۱- مقایسه بهره دهی درمانی دو نوع قرص با مقدار ماده موثره یکسان و هم وزن

انگلستان و Rote liste آلمان اشاره کرد. بررسی عوارض جانبی اکسیپیانهای موجود در فرمولاسیون اشکال داروئی جامد خوراکی:

داروئی مبادرت به تجویز دارو می نمایند و کلیه عوارض جانبی حاصله را به ماده موثره نسبت می دهند، در صورتیکه این مسئله در تمام موارد صادق نیست، چرا که خود مواد فرعی میتوانند

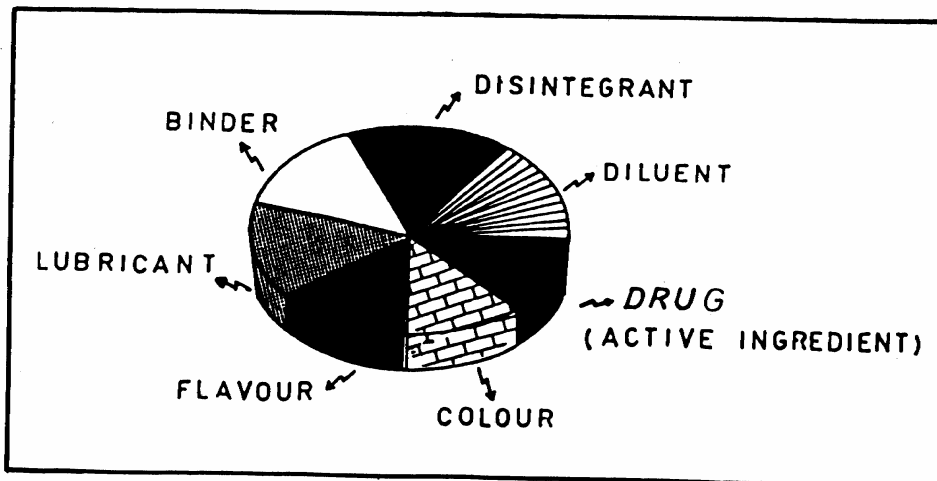
قرصها و کپسولها رایجترین و پر مصرفترین اشکال داروئی جامد خوراکی هستند که از فرمولاسیون پیچیده‌ای برخوردار

● نشاسته باعث تشکیل سنگ معده در زنانی که از این ماده بمقدار زیاد در هنگام حاملگی مصرف میگردند شده است.

مقایسه شده است. ملاحظه میگردد که بایکی از قرصها غلظت درمانی ایجاد شده ولی با قرص دیگر غلظت درمانی ایجاد نشده است. در نتیجه اثرات درمانی قرص دوم ظاهر نخواهد شد، که علت این اختلاف مربوط به انتخاب نامناسب اکسیبیانها است. بنابراین گرچه اکسیبیانها قادرند عوارض ثانوی ایجاد نمایند، ولی وجود اکسیبیانهای مناسب در فرمولاسیون دارو ضروری است. در شکل (۲) فرمولاسیون کلی یک قرص بطور شماتیک نشان داده شده است.

بطوریکه در شکل (۲) نشان داده شده است اکسیبیانهای متعددی همانند رقیق کننده‌ها، متلاشی کننده‌ها، چسباننده‌ها، لوبریفیانها، معطرکننده‌ها و شیرین کننده‌ها و بالاخره رنگها و غیره... در فرمولاسیون قرصها شرکت

میباشند. پیچیدگی فرمولاسیون قرصها مربوط به مقادیر متنابهی از اکسیبیانها است که بمنظور بالا بردن بازدهی بدنی داروها (Bioavailability) و همچنین ایجاد خصوصیات فیزیکی و مکانیکی مناسب در قرصها، به فرمولاسیون قرص افزوده شده است. این موضوع در شکل (۱) نشان داده شده



شکل ۲- فرمولاسیون قرصهای خوراکی

دارند که هر کدام از دستجات مذکور انواع است. در شکل (۱) بهره‌دهی درمانی دو قرص که از نظر ماده موثره و مقدار آن برابر میباشد متعددی دارند که ذیلارایجترین آنها با شرح اثرات ناخواسته مربوطه توضیح داده میشود.

نشاسته :

۲- آکاسیا یا صمغ عربی :

بعنوان دیلوان، چسباننده و متلاشی کننده در قرصها و کپسولها مصرف میشود.  
این ماده نیز بعنوان چسباننده بکاربرده میشود. واکنشهای هیپرسنسیتیو ته پس از خوردن قرصهای حاوی آکاسیا گزارش

● قرصها و کپسولها رایجترین و پرمصرفترین اشکال داروئی جامد خوراکی هستند که از فرمولاسیون پیچیده‌ای برخوردار می‌باشند. پیچیدگی فرمولاسیون قرصها مربوط به مقادیر متنابهی از اکسیبیانها است که بمنظور بالا بردن بازدهی بدنی داروها و همچنین ایجاد خصوصیات فیزیکی و مکانیکی مناسب در قرصها، به فرمولاسیون آنها افزوده میشود.

شده است. بنابراین در سه مورد پیوند کلیه در شخصی که قرصهای پردنیزولون مصرف میکردند دفع پیوند کلیه دیده شده است که بعد از تحقیقات مکرر باین نتیجه رسیدند که دفع پیوند مربوط به وجود آکاسیا در قرصهای پردنیزولون میباشد (۴ و ۵).

۴- پلی‌وینیل پیرولیدون (P.V.P) :

بعنوان چسباننده مناسب در داروسازی مصرف میشود، ولی مصرف خوراکی آن باعث ایجاد نارسائی تنفس میگردد. حتی در بچه‌ها شوک نیز گزارش شده است و مصرف طولانی آن باعث ایجاد واکنشهای پوستی میگردد (۴).

۵- تالک :

تالک در داروسازی بعنوان لوبریفیکان استفاده میشود. آزمایشات ثابت نموده که آلودگی بافتها با تالک باعث ایجاد گرانولوم

در اثر مصرف دستکشهایی که آلوده به پودر نشاسته بودند گرانولوماتوز مشاهده گردیده است. نشاسته باعث تشکیل سنگ معده در زمانی که از این ماده بمقدار زیاد در هنگام حاملگی مصرف میکردند شده است. حتی در جراحیهای مغز که با دستکشهای آغشته به نشاسته انجام گرفته بود واکنش شبیه مننژیت ایجاد شده است (۱ و ۲).

۲- مشتقات سلولز :

مشتقات سلولز در قرص سازی اکثراً بعنوان چسباننده و دزانتگران استفاده میشوند. گزارش داده‌اند که مقادیر بالائی از این مواد باعث ایجاد اسهال، افزایش موقتی باد شکم، نفخ شکم و گرفتگی روده میشود. حتی در بعضی موارد انسداد مری نیز گزارش شده است. مشتقات سلولز باعث کاهش جذب کلسیم، منیزوم، روی و فسفر میشوند.

میشود بنابراین نباید این ماده با زخمهای باز تماس پیدا نماید و همچنین در کارخانجاتی که افراد در معرض تماس با تالک قرار میگیرند باعث ایجاد بیماریهای ریوی در کارگران شده است. همچنین تالکی که به فرمولاسیون قرصها و یا کپسولها اضافه میشود اگر بمقدار زیاد مصرف شود باعث ایجاد ترومبوز ریوی میگردد و گزارش داده اند در دو شخص معتاد ک قرصهای پری بنزامین حاوی تالک مصرف مینمودند تالک باعث ایجاد آسیبهای ریوی گردیده است. در یک خانم بیست ساله نیز که از فرآورده های آرایشی حاوی تالک استفاده میکرد بیماریهای ریوی دیده شده است. در رادیوگرافی از قفسه سینه ۹۴ کارگری که با تالک سرو کار داشتند ۱۵ نفر آنها دارای ریه غیر طبیعی بوده و در بچه ها مرگ نیز گزارش شده است (۵ و ۶).

۶- گلیسرین: در فرمولاسیون کپسولهای نرم (نیفدیپین) بمقدار زیاد استفاده

---

● پلی وینیل پیرولیدون بعنوان چسباننده مناسب در داروسازی مصرف میشود، ولی مصرف خوراکی آن باعث ایجاد نارسائی تنفس میگردد.

---

میشوند و دوزهای بالای آن وقتی که از راه خوراکی مصرف میشود باعث ایجاد اثرات سیستمیک مانند سردرد، تشنگی، تهوع و هیپرگلیسمی میشود. در پسر بچه ای که سابقه هیپرگلیسمی داشت عدم تحمل به گلیسرین

اتفاق افتاده است. مصرف آن از راه دهان باعث افوریا (نشاط - خوشی) کونفوزیون، استفراغ، تشنج، کوما در عرض ۴ دقیقه شده است. در بعضی از بیماران باید با احتیاط مصرف شود. در زن ۸۲ ساله که هیپرتانسیون داشت و دوز منفرد ۲/۳ گرم بازای هر کیلو گرم وزن بدن برای درمان گلو کوم از گلیسرین استفاده میکرد، ایست قلبی رخ داده و در زن ۶۸ ساله دیگر که برای درمان گلو کوم از گلیسرین استفاده میکرد و بیماری دیابت نیز داشت باعث ایجاد اسیدوز دیابتیک شدید شده که مربوط به اثر گلیسرین میباشد (۷).

#### ۷- رنگهای خوراکی:

از نمونه رنگهای خوراکی که در داروسازی مصرف میشود تارترازین میباشد. گزارش شده که ۲۰٪ بیمارانیکه حساسیت به آسپیرین دارند به تارترازین نیز حساس میشوند. عوارضی چون کهیر، ایجاد لکه های در چشم، ادم آنژیونورتیک، شوک آنافیلاکتیک و پورپوره آ، پس از مصرف قرصهای حاوی این رنگ گزارش شده است. در سالهای ۱۹۷۸ و ۱۹۷۹ در دو مجله علمی گزارش داده اند که در ۲۲ بیماری که روزانه ۵ میلی گرم تارترازین مصرف مینمودند واکنشهایی مانند ضعف عمومی، غیرطبیعی شدن ضربانات قلب و لکه های بینائی دیده شده است.

در بیماری که با قرص پروپرانولول حاوی تارترازین درمان میشده باعث ایجاد اسپاسم شدید حلق و گلو شده است. (۸).

## ۸- شیرین کننده‌ها:

مقایسه با افرادی که از این شیرین کننده استفاده نمی‌کردند ۶۰ درصد ابتلاء به سرطان مثانه بیشتر است. (۵۰).

دومین شیرین کننده مصنوعی سیکلاماتها میباشند. که حدود ۱۶۰ برابر قند شیرین بوده و در دوزهای بالا سبب اسهال میشوند. اینها جذب لینکومایسین را کاهش میدهند. ثابت کرده‌اند که بطور *in vitro* در غلظتهای ۲۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر، سیکلاماتها در محیط کشت باعث شکسته شدن کروموزومهای سلولهای انسان و گلوبولهای سفید در *in vitro* میشوند (۱۱ و ۱۰).

مطالعه روی ۵۰ زن که از شیرین کننده‌های مصنوعی در هنگام حاملگی استفاده میکردند نشان داده که ۲۹ نفر آنها دارای نوزادان مبتلا به سندرم «داون» بودند. سرطان مثانه پس از مصرف ۴۰ الی ۷۰ میلی گرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن دیده شده است. با وجود این متأسفانه در بعضی فرمولاسیونها که بعداً به آنها اشاره خواهد شد استفاده میشود.

البته لازم بذکر است که غیر از موادی که نام برده شد مواد دیگری نیز در فرمولاسیون اشکال داروئی خوراکی مانند اسید سیتریک، بیکرینات سدیم و... که در فرمولاسیون قرصهای جوشان استفاده میشود وجود دارند که ذکر تک تک آنها از حوصله این مقاله خارج میباشد، چه بسا شخصی که دچار زیادی فشار خون بوده و همراه داروی ضد زیادی فشار خون بعنوان داروی تقویتی یا بر حسب نیاز

اولین شیرین کننده‌ای که در داروسازی مصرف شده ساخارین سدیم است که شیرین کننده مصنوعی است و ۳۰۰ برابر قند شیرین میباشد. آزمایشات توکسیکولوژیکی این شیرین کننده روی موش نشان داد که با

## ● مطالعه روی ۵۰ زن که از شیرین کننده‌های مصنوعی در هنگام حاملگی استفاده می‌کردند نشان داد که ۲۹ نفر آنها دارای نوزادان مبتلا به سندرم «داون» بودند.

مصرف این ماده در رژیم غذایی بمقدار ۵ درصد بمدت دو سال باعث ایجاد تومور مثانه میشود. روی این اصل است که FDA توصیه نموده که روزانه بیش از یک گرم مصرف نشود و در سمپوزیومی که مربوط به شیرین کننده‌ها در اروپا برگزار شده بود اعلام گردید که ساخارین معمولاً با یک ماده بنام اورتوتولوئن سولفامید که عامل کمکی برای ایجاد اثرات کارسینوزنی میباشد آلوده میشود. مطالعات بعدی در سالهای ۱۹۷۴ الی ۱۹۷۸ ثابت نمود که اورتوتولوئن سولفامید به تنهایی قادر به ایجاد اثر کارسینوزنی نیست.

مطالعات بیشتر در مورد مصرف ساخارین در دوران حاملگی نشان داد که این ماده باعث ایجاد تومورهای خطرناک در زنان شده است (۹). بموجب گزارشی در کانادا افرادی که از شیرین کننده‌های مصنوعی استفاده میکردند در

<b>LAROSCORBINE®</b> (ROCHE)	
VITAMINE C	1g
ACIDE CITRIQUE ANHYDRE	} 2g
BICARBONATE DE SODIUM	
CYCLAMATE DE SODIUM	
CHLORURE DE SODIUM	
JAUNE ORANGE S	
ESSENCE D'ORANGE	
AROME MANDARINE	
SUCRE	
1 Comprimé = 210 mg Na = 500mg NaCl	

### II فرمولاسیون

فرمولاسیون II مربوط به قرص ویتامین C جوشان است و ملاحظه میشود که در اینجا مقادیر کل اسبیانها ۲ برابر مقدار ماده موثره میباشد. در فرمولاسیون ویتامین C مقادیر زیادی املاح سدیم وجود دارد و مشخص است در بیمار مبتلا به هیپرتانسیون یا بیماریهای قلبی تجویز ویتامین C برای بیمار کمک به افزایش فشار خون یا بدتر شدن ادم خواهد شد.

<b>TAGAMET®</b> (Smith)	
Cimetidine	200 mg
STARCH	} 300mg
CELLULOSE (microcrystalline)	
Na CARBOXYMETHYLCELLULOSE	
POLYVIDONE	
Mg-STEARATE	
Na-LAURYSULFATE	
FERROUS OXYDE (YELLOW)	
INDIGOTINE	
FERROUS OXYDE (BLACK)	
TITANIUM OXYDE	
HPM CELLULOSE	
PROPYLENEGLYCOL	

### III فرمولاسیون

قرص جوشان ویتامین C دریافت میدارد. چون قرص ویتامین C پر از املاح سدیم است فشار خون را افزایش خواهد داد و در نتیجه ممکن است فشار خون بجای کاهش افزایش یابد که خطری برای بیمار محسوب خواهد شد.

روی این اصل برای اینکه کاربرد تك تك مواد ذکر شده در فرآورده های خوراکی جامد دیده شود، میتوان به ذکر فرمولاسیون چهار فرآورده پرمصرف در طب یعنی قرص آسپیرین، قرص ویتامین C جوشان قرص سایمتیدین و کپسول نیفدیپین اشاره نمود.

<b>ASPIRINE pH 8®</b> (RIKER FRANCE)	
ACIDE ACETYLSALICYLIQUE	0.5g
AMIDON	} 0.5g
ACETOPHTALATE DE CELLULOSE	
PHTALATE D'ETHYLE	
" D'OCTYLE	
STEARATE DE MAGNESIUM	
SUCRE	
GELATINE	
GLYCERINE	
OXYDE DE TITANE	
POLYSORBATE	
SUCROL	

### I فرمولاسیون

بطوریکه ملاحظه میشود فرمولاسیون I حاوی آمیدون، ژلاتین، گلیسرین، اکسید تیتان و غیره است که مقادیر اکسییان به اندازه مقدار ماده موثره است. بنابراین ملاحظه میشود که به همراه ماده موثره مقادیر متناهی از اکسییان نیز وارد بدن بیمار میشود.

بالائی از گلیسرین و ساخارین سدیم می‌باشد باید در افراد دیابتی با احتیاط کامل مصرف شود. بنابراین بهتر خواهد بود که در فرهنگ‌های داروئی ایران نیز که بعداً چاپ خواهند شد همانند کشورهای دیگر که از نظر تکنولوژی داروسازی پیشرفته هستند علاوه بر ماده موثره فرمهای داروئی، مبادرت به نگارش اکسیپانهای آنها نیز بشود تا پزشک هنگام تجویز متوجه باشد که بازاء هر دفعه تجویز علاوه بر مواد موثره چه مواد فرعی نیز وارد بدن بیمار می‌گردد و با در نظر گرفتن عوارض ناخواسته آنها در رفع بحرانهای مربوطه احتیاطات لازم را بعمل آورد.

ماخذ:

- 1- B. Dunkley and T.T. Lewis, Br. Med. J. 2, 1391, 1977.
- 2- A.L. Warshaw, Lancet, 2, 1054, 1972.
- 3- Dictionnaire Vidal O.V.P., Paris, 1984.
- 4- D. Rubinger et al., Lancet, 2, 689, 1978.
- 5- G.R. Howe et al., Lancet, 2, 578, 1977.
- 6- W.T. Hughes and T. Kalmer, Pharm. J., 2, 533, 1967.
- 7- J.F. Reynolds J.F., "Extra pharmacopiea Martidail" the pharmaceutical press, (London), 28th Ed., 1989.
- 8- R.P. Brettell et al., Lancet, 1, 167, 1979.
- 9- I.I. Kessler, J. Urol., 115, 143, 1976.
- 10- D. Stone et al., Nature, 231, 53, 1971.
- 11- M. Barkin et al., J. Urol., 118, 258, 1977.
12. Physicians Desk reference (P.D.R.), Medical Economic company 27th Ed. 1986.
13. Handbook of pharmaceutical Excipients, the pharmaceutical society of Great Britain (London), 1980.

فرمولاسیون III مربوط به سایمتیدین است مصرف زیادی در کشور ما دارد. بطوریکه ملاحظه میشود مشتقات سلولز، پروبیلن گلیکول، اکسید آهن، نشاسته و غیره به عنوان اکسیپان در فرمولاسیون قرص بکار رفته است.

<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <p style="margin: 0;">ADALAT®   BAYER PHARMA</p> </div>	
NIFEDIPINE	10mg
excipient:	
GLYCERINE	
EAU DEMINERALISEE	qsp
SACCHARINATE SODIQUE	386mg
ESSENCE DE MENTHE	
PEG 400	
env. :	
GELATINE	
GLYCERINE	qsp
EAU DEMINERALISEE	210mg
DIOXYDE DE TITANE	
JAUNE ORANGE S	

#### IV فرمولاسیون

فرمولاسیون IV مربوط به نیفیدین می‌باشد. در این فرمولاسیون مقدار اکسیپانها تقریباً ۳۸ برابر مقدار ماده موثره بکار رفته است و ملاحظه میشود که ساخارین سدیم، پلی اتیلن گلیکول، گلیسرین و غیره در فرمولاسیون کپسول نرم نیفیدین بکار رفته است و چنین فرمولاسیونی که حاوی مقادیر