

طراحی داروی آهسته رهش از افیون، نوآوری حکیم عمادالدین در رساله افیونیه

امید صادقیپور^۱

رسول چوپانی

چکیده

رساله افیونیه یکی از رساله‌های «عمادالدین محمود بن مسعود شیرازی» طبیب مشهور زمان صفویه است که در آن به طراحی و ساخت دو شکل دارویی آهسته رهش از شیاف و حب افیون پرداخته است. این فراورده برای بهبود حال بیماران و پیشگیری از عوارض ناشی از قطع مصرف در معتادان به افیون در زمان روزه داری طراحی شده است و این طبیب حاذق در مورد نحوه ساخت و مصرف و مقدار مصرف آن از ابتدا تا انتها به طور کامل توضیح داده است. با توجه به این که بسیاری از نوآوری‌ها در حیطه پزشکی ایرانی هم اکنون به عنوان راهکارهای مفید در درمان بیماران به کار می‌رود، به نظر می‌رسد که این ابداع و موارد مشابه آن در کتب طب سنتی ایران بتواند نقش مؤثری فراسوی داروسازی نوین به ویژه در داروهای طبیعی داشته باشد.

واژگان کلیدی

تریاک، افیون، داروی آهسته رهش، طب سنتی ایران

۱- گروه گیاهان دارویی و طب سنتی، موسسه مطالعات تاریخ پزشکی، طب اسلامی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی ایران (نویسنده مسؤول)
Email: o-sadeghpour@tums.ac.ir

مقدمه

ساخت فراورده‌های آهسته رهش در داروسازی به شیوه صنعتی سال‌هاست که مرسوم می‌باشد و این روش بیش‌تر برای کنترل و تنظیم آزادسازی داروها از شکل دارویی در بدن به کار می‌رود به ویژه داروهایی چون لیتیوم کربنات که جذب سریع در بدن دارند (۱) و این امر مطلوب نمی‌باشد یا داروهایی که جذب سریع آن‌ها تفاوتی با جذب آهسته ندارد اما این سرعت جذب موجب بروز عوارض دارو می‌شود. امروزه ساخت و تولید فراورده‌های آهسته رهش در قالب اشکال مختلف دارویی رایج است و این فناوری به پیشرفت‌های قابل توجهی در جهت مصرف آسان و بهینه داروها در پزشکی ایجاد دست یافته است اما آن‌گونه که از کتب و منابعی با قدمت بیشتر برمی‌آید ابداع این فناوری دارای شواهدی در طب قدیم به ویژه طب سنتی ایران می‌باشد. از جمله این شواهد ساخت داروی آهسته رهش از افیون به دست «حکیم عمادالدین محمود بن مسعود شیرازی» (Emad-e-din Mahmoid Ibn Masoud Shirazi) طبیب عصر صفویه (Safavieh) می‌باشد. حکیم عمادالدین و پسرش از مشهورترین پزشکان دوران صفوی بودند و خانواده این طبیب به پزشکی شهرت داشته است. حکیم عمادالدین پس از پدر یعنی مسعود بن محمود، جای پدر را گرفت. وی پس از پایان تحصیلات به خدمت «عبدالله خان استاجلو» (Abdollah khan Istajlou) حاکم شیروان درآمد و احتمالاً به خاطر قصوری که از وی سرزد از محبوبیت نزد او افتاد، به نحوی که پس از مجازات او در سرما و برف مجبور به خوردن افیون گشت و به رعشه مبتلا شد. پس از این حادثه به مشهد رفت و مجاور آستان قدس گردید. (۲) در مورد افیون و فراورده‌های ترکیبی مربوط به آن مطالعات بسیاری در متون طب سنتی ایران انجام شده است و رساله افیونیه تنها منبعی نیست که در مورد این

دارو، اثرات و عوارض آن و فراورده‌های ترکیبی حاصل از آن وجود دارد، اما با وجود ارایه راهکارهای متعددی اعم از مصرف داروهای جایگزین به جای افیون، مصرف جدوار همراه افیون برای ترک آن و نیز طراحی داروهای ترکیبی که می‌توان آن را جهت ترک افیون یا به جای افیون در بیماری‌های متعدد به کار برد (۳)، راهکار حکیم عمادالدین در رساله خود که به نام «رساله افیونیه» (Resaleh Afiunieh) در مورد تریاک و خواص و عوارض آن و فراورده‌های دارویی آن نگاشته است در مورد ساخت یک فراورده آهسته رهش از افیون منحصر به فرد می‌باشد. (۴) این ترکیب که طراحی آن در ذیل شرح داده خواهد شد می‌تواند توسط افراد معتاد جایگزین مصرف دو نوبت از افیون در روز شود.

داروی آهسته رهش از افیون

حکیم عمادالدین در باب چهاردهم رساله افیونیه در بحث روش استعمال افیون در شب‌های رمضان در معتادان به افیون، بیان می‌کند که به علت تقدم و تأخر اضطراری که در ماه رمضان در مصرف این دارو یعنی افیون ایجاد می‌شود زیان‌های بسیار به فرد می‌رسد و بسیاری افراد به همین دلیل بیمار می‌شوند و اکثرشان به دلیل بروز عوارض، افطار کردن را بر خود حلال می‌دانند. بنابراین حکیم عمادالدین برخورد واجب دانست تا دستورالعملی برای این افراد بیان نماید تا از افطار کردن و همچنین از بروز بیماری مصون بمانند. (۲)

وی معتادان را از نظر مقدار و دفعات مصرف به سه دسته تقسیم کرد:

اول افرادی که در روز یک بار مصرف می‌کنند؛ دوم افرادی که در روز دو بار مصرف افیون دارند، و سوم معتادانی که سه بار یا بیش‌تر در روز ماده مخدر مصرف می‌کنند. (۲)

در مورد دسته اول، ایشان به هر طریق که عمل کنند دچار مشکل نمی‌شوند. دسته دوم باید کوشش کنند تا در ماه رجب و شعبان وقت مصرف افیون را تغییر داده، به تدریج و به هر مقدار که ممکن است فاصله بین دو دفعه مصرف را زیاده‌تر کنند به نحوی که به اول روز و آخر روز موکول گردد تا ماه رمضان به جای اول شب، آخر شب و سپس نزدیک به وقت صبح مصرف نمایند تا در این هنگام به آسانی روزه بگیرند. (۲)

اما دسته سوم لازم است که در ماه‌های قبل از رمضان عادت مصرف خود را به دو وقت بیندازند تا در رمضان زحمتی برایشان ایجاد نشود و اگر به واسطه مشغله این کار را فراموش کنند در آن وقت می‌توان فراورده‌ای طراحی کرد تا فرد در ماه رمضان برای افزایش مدت اثر افیون از آن استفاده نماید. فراورده مذکور می‌تواند به شکل شیاف یا حب باشد. (۲)

شیاف افیون: جندبیدستر (Castoreum) و افیون را به مقدار مساوی همراه با آب صمغ عربی (acacia gum) یا کتیرا (tragacanth) سرشته کنند و فتیله‌ای را به آن آغشته کرده، سر فتیله را با ریسمانی محکم کنند تا وقتی که خواهند بیرون آورد و البته این شیاف را نباید بسیار بگذارند زیرا گذاشتن آن زیان‌های بسیار می‌رساند و از همه زیان‌ها بدتر آن است که عضله مقعد که مانع بیرون آمدن مدفوع است از کار می‌افتد و نمی‌تواند مدفوع یا باد را حفظ کند. پس باید به اندازه‌ای که ضعف برطرف شود بگذارند و هنگامی که اندکی نشاط ظاهر شود بیرون آورند و البته هر چند جندبیدستر اصلاح کننده این زیان است اما آن را به کلی از بین نمی‌برد. (۲)

متن رساله افیونیه

استعمال افیون در شب‌های رمضان

پوشیده نیست که به واسطه تقدیم و تأخیر اضطراری، که در این ماه واقع می‌شود بسیار مضرت‌ها می‌رسد و بسیار کسان مریض می‌شوند و جمهور ایشان افطار را بر خود حلال دانسته‌اند. القصه بیان دستورالعملی که بر خود واجب دانسته به آن عمل نمایند، و از افطار و بیماری محفوظ باشند، ضروری است.

بدانکه اقسام معتادین سه گروه‌اند: یکی آنکه یکبار خورند، دوم آنکه دو بار، سوم آنکه سه بار یا زیاده می‌خورند.

اما قسم اول به هر طریق که باشد عمل کند او را اذیتی نمی‌رسد.

و اما قسم دوم آنکه جهد کند در ماه رجب و شعبان وقت را بگرداند و به آخر روز و به اول روز اندازد به تدریج، تا ماه رمضان اول شب، و به آخر شب نزدیک به وقت صبح بخورد این هنگام او نیز به آسانی روزه می‌دارد.

و اما قسم سوم البته التزام باید کرد که عادت خود را به دو وقت اندازد در ماه‌های قبل از رمضان تا در رمضان زحمتی نبیند و اگر به واسطه شواغل اتفاقاً فراموش کند باید که شیافی که مرکب از جندیستر و افیون باشد مناصفه به آب صمغ عربی یا کتیرا بسروشند و فتیله را به آن آلوده کرده سر فتیله به ریسمانی محکم کنند تا وقتی که خواهند بیرون آورند و البته باید که بسیار نگذارند که گذاشتن آن مضرت‌های بسیار می‌رساند، از همه بدتر آنکه عضله مقعد که مانع بیرون آمدن اطفال است از کار می‌افتد و حفظ ثقل یا ریح نمی‌تواند کرد پس چندان که ضعف لازم نقصان کیفیت برطرف شود، گذارند و چون اندک نشاط ظاهر شود بیرون آرند و هر چند جندیستر مصلح آن مضرت است اما بالکلیه زایل نمی‌شود.

دیگر حبی می‌توان کرد از افیون صرف یا مرکب از ادویه که معتاد به آن مداومت نماید که آن حبه در معده زود حل نشود بلکه بماند تا آخر روز و طریق آن، آن است که موم را با قدری روغن بادام بگذازند و این حبه‌ها را به آن آلوده سازند و آخر شب فرو برند و امتحان کنند که چه وقت کیفیت می‌رسد و اگر شخصی چند باره می‌خورد صباح را بی‌غلاف موم ترتیب دهد و ظهر را با غلاف از موم و قند سوده، تا زود حل نشود به واسطه قند، و جهت عصر حبی که موم تنها غلاف او باشد تا دیر بگذازد و این اقسام را به تجربه تحقیق کردن در ماه شعبان اولی است تا در رمضان ایمن باشند و اگر این حبه موم را نقطه نقطه یا خط خط از او بتراشند زودتر حل شود که تشویشی نبیند و اگر شیاف نکند مضرت او عظیم است اگر چه آسان تر از شقوق دیگر است.

این است آنچه از سویدای دل در سواد مسوده ابراز نموده شد بی‌استعانت از کتابی.

اصل در تراکیب که در آن افیون داخل است چند فصل اتفاق افتاده است.

حب افیون: از افیون تنها یا ترکیب از داروهایی که معتاد به آن مداومت می‌نماید و آن حبّ در معده زود حل نمی‌شود بلکه تا آخر روز می‌ماند.

روش تهیه حب: موم را با قدری روغن بادام می‌گدازند و حبّ‌های ساخته شده را به آن آغشته می‌سازند، سپس آن را در آخر شب فرو برند و امتحان می‌کنند که چه مدت طول می‌کشد تا کیفیت ماده مخدر ایجاد شود و اگر شخصی در روز چند بار مصرف می‌کند، صبح‌ها آن را بدون غلاف موم بسازد و ظهرها با غلاف از موم و قند ساییده و تا به واسطه قند زود حل نشود و برای عصر حتی که غلاف آن از موم تنها باشد تا دیر حل شود و اگر این انواع حب را در ماه شعبان تجربه و بررسی کنند بهتر است تا در رمضان از زیان‌های آن ایمن باشند و اگر در این حبّ موم را به شکل نقطه نقطه یا خط خط بتراشند زودتر حل می‌شود که تشویشی نبیند و اگر فرد معتاد از شیاف استفاده نکند، اگر چه به این صورت آسانتر است، زیانی که به او می‌رسد زیاد است. (۲)

نتیجه گیری

در ابتدا باید گفت که عمادالدین این فراورده را در راستای رعایت حقوق بیمار و به عنوان ضمانت خویش در حفظ سلامتی بیماران طراحی نموده است. او معتقد بوده است که حتی اگر این بیماران به اعتیاد مبتلا باشند باز حق دارند که به ادای فریضه روزه پردازند و این در زمانی است که تقریباً بخش عظیمی از جامعه و همچنین طبقه متمول جامعه در آن زمان فراورده‌های افیون همچون فلونیا را به راحتی مصرف می‌نمودند. جالب این که عمادالدین این بخش از کتاب را از یافته‌های حاصل از تجربیات خود نگاشته است به نحوی که کلام او در انتهای

مبحث به خوبی نشان دهنده این امر می باشد که: «این است آنچه از سویدای دل در سواد مسوده ابراز نموده شد بی استعانت از کتابی». (۲)

امروزه در طراحی فراورده های شفاف معمولاً از پایه های متعدد استفاده می شود. این پایه ها ممکن است مانند مطالعه ای که در سال ۲۰۰۵ میلادی توسط و تاکاتوری و همکاران جهت تولید شفاف آهسته رهش مرفین انجام شد از چربی ها یا روغن ها و استرهای پلی گلیسرول اسیدهای چرب باشند که پس از ورود به بدن ذوب شده یا پس از جذب آب حل شده و سپس داروی خود را آزاد می کنند (۵) یا این که از پلیمرهایی همچون مشتقات سلولز مانند اتیل سلولز یا کربوکی متیل سلولز باشند. (۶) به جز دسته جات فوق، گاه آزادسازی دارو در فراورده به وسیله برخی صمغ های طبیعی، موسیلاژها و ترکیبات طبیعی مشابه کنترل می شود. (۷) همان طور که قبلاً گفته شد عمادالدین در طراحی شفاف از ترکیباتی همچون صمغ عربی یا کتیرا به عنوان پلیمرهایی برای کنترل آزادسازی دارو استفاده کرده است؛ هر چند امروزه پلیمرهای جدید متعددی جهت کنترل آزادسازی داروها کشف شده است اما ترکیبات طبیعی همچون صمغ ها، موسیلاژها و... هنوز در فراورده های شفاف به عنوان تنظیم کننده آزادسازی دارو کاربرد دارند. گاه با توجه به خواص این ترکیبات از مجموع آنها و مواد صنعتی برای ایجاد آزادسازی مناسب دارو استفاده می شود.

در مورد داروهای خوراکی نیز ظاهراً به کار بردن موم و موادی شبیه به آن برای پوشش دادن حب ها در زمان صفویه و پیش از آن مرسوم بوده است و گاه موادی همچون موم یا عسل برای پوشاندن طعم داروها در فراورده مورد استفاده قرار می گرفتند. (۸) اما این که موم و موادی شبیه به آن به جهت تأخیر در جذب

دارو آن‌هم برای دارویی شدیدالاث‌ر همچون افیون استفاده شود، به نظر ابداع خود عمادالدین می‌باشد.

حتی امروزه نیز از موادی همچون موم برای ساخت فراورده‌های آهسته رهش خوراکی استفاده می‌شود، به طور مثال در تحقیقی که در سال ۱۹۹۱ میلادی انجام شد داروی ایبوپروفن توسط موم به شکل میکروسفر درآورده شد و از آن فراورده‌ای آهسته رهش تهیه شد. (۹) البته ممکن است امروزه در بسیاری از موارد به جای موم زنبور عسل در فراورده‌ها از موم کارنوبا یا موم پارافین، مشتقات گلیسرول یا حتی سلولز میکروکریستال استفاده شود و این ترکیبات بسته به نوع و نقطه ذوب خود دارای الگوهای مصرف متفاوت می‌باشند. (۱۰، ۱۱) مصرف این ترکیبات همه در جهت کاهش سرعت آزادسازی دارو از فراورده است و تنها نوع و نحوه استفاده از آن‌ها در فراورده‌های مختلف متفاوت می‌باشد. به هر حال موم جزو دسته ماتریکس‌های آبگریز بوده و این دسته تنها سامانه دارویی هستند که در آن‌ها نیاز به استفاده از پلیمرها برای کنترل آزادسازی دارو نیست. اگر چه از پلیمرهای نامحلول در آب نیز در این ترکیبات دارویی استفاده می‌شود. ترکیبات نامحلول در آبی که به عنوان ماتریکس برای کنترل آزادسازی داروها به کار می‌روند بیش‌تر ترکیبات نامحلول در آب موجود در طبیعت می‌باشند و این مواد بجز موم‌ها شامل گلیسریدها، اسیدهای چرب، ترکیبات پلیمری مانند اتیل سلولز، متیل سلولز و کوپلیمرهای آکریلات می‌باشد. (۱۱)

همان‌طور که می‌دانیم در این گونه ترکیبات معمولاً همراه با مواد فوق از مواد محلول در آبی چون لاکتوز برای تنظیم آزادسازی دارو استفاده می‌شود که در ترکیب ابداعی توسط عمادالدین از قند استفاده شده و علت مصرف آن نیز همین امر عنوان شده است. (۱۲)

نکته دیگری که در فرمولاسیون فراورده حب مورد توجه قرار می‌گیرد امکان تغییر سرعت جذب دارو توسط فرد بیمار می‌باشد همان‌طور که می‌دانیم امروزه پیشرفت فناوری در تولید داروها به جز تغییر مقدار و زمان مصرف دارو، به بیمار کمتر امکان می‌دهد که تغییر دیگری در ویژگی‌های فارماکوکینتیک دارو ایجاد کند؛ حال آن‌که خراش دادن یا سوراخ کردن سطح حب که از سوی عمادالدین توصیه می‌شود می‌تواند در جذب سریع‌تر دارو مؤثر باشد.

مطالعات بر روی متون طب سنتی ایران نه تنها منابعی ارزشمند در جهت دستیابی به تجربیات طبای طب ایرانی و راهکارهای ایشان در درمان بیماری‌ها می‌باشد، بلکه حاوی اطلاعات بسیار ارزشمند در طراحی و فرمولاسیون داروهای طبیعی مورد مصرف در این بیماری‌هاست.

فهرست منابع

1. Emami J., Tavakoli N., Movahedian A. *Formulation of sustained release lithium carbonate matrix tablets: influence of hydrophilic materials on the rate and in vitro-in vivo evaluation*, J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 2004; 7 (3) 338-344.
۲. شیرازی، م: رساله افیونیه. تصحیح و تحقیق: چوپانی، ر. صادقپور، ا. پناهی، و. تهران المعی، صص ۱۰۶-۱۰۷، ۱۳۸۸.
۳. عقیلی، م: قرابادین کبیر مؤسسه مطالعات تاریخ پزشکی، طب اسلامی و مکمل دانشگاه علوم پزشکی ایران، صص ۶۷۷-۶۷۳، ۶۷۳، ۱۳۸۶.
4. Ghaffari F, Naseri M and Narenjkar J, *Hakim Emadodin shirazi, Founder of two new opium (papaver somniferum) formulations*, Uluslararası islam tip tarihi cemiyeti kongresi, 22-28 Ekim, 2010, Istanbul, Turkey.
5. Takatori T., Yamamoto K., Yamaguchi T., Higaki K., and Kimura T. *Design of Controlled-Release Morphine Suppositories Containing Polyglycerol Ester of Fatty Acid*, Biol. Pharm. Bull. 2005; 28(8), 1480—4.
6. Baria A. H., Patel R. P., Suthar A. M., Parmar R. B., *Formulation Development and Evaluation of Sustained Release Aceclofenac Suppository*, IJPSDR 2009; 1(2), 71-73.
7. Malviya R., Srivastava P. Kulkarni G.T., *Applications of Mucilages in Drug Delivery* (Review), Advances in Biological Research 2011; 5 (1), 01-07.
۸. جرجانی، ا: ذخیره خوارزمشاهی، تصحیح: محمدرضا. فرهنگستان علوم پزشکی ایران، جلد دوم، ص ۱۶۱، ۱۳۸۲.
9. Adeyeye C.M. and Price J.C., *Development and Evaluation of Sustained-Release Ibuprofen-Wax Microspheres*. I. Effect of Formulation Variables on Physical Characteristics, Pharmaceutical Research 1991; 8(11), 1377-1383.
10. Singh R, Poddar S.S., Chivate A., *Sintering of Wax for Controlling Release From Pellets*, AAPS Pharm. Sci. Tech. 2007; 8(3), 175-183.
11. Srivastav M., B. Prabhakar, Ashok Omra, *Extended Release Tablet Technologies Matrix, Melt Granulation and Multi Particulates*, International Journal of Universal Pharmacy and Life Sciences 2011; 1(2), 331-354.
12. Kincl M, Meleh M, Veber M, Vrecer F., *Study of physiochemical parameters affecting the release of diclofenac sodium from lipophilic matrix tablets*, Acta. Chim. Slov. 2004; 51, 409-425.

یادداشت شناسه مؤلفان

امید صادقیپور: گروه گیاهان دارویی و طب سنتی، موسسه مطالعات تاریخ پزشکی، طب اسلامی و مکمل،
دانشگاه علوم پزشکی ایران (نویسنده مسؤول)
نشانی الکترونیکی: o-sadeghpour@tums.ac.ir

رسول چوپانی: دانشکده طب سنتی و عصر اسلامی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، (دارای مدرک
PhD در طب سنتی ایران)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۱/۹/۱۶

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۱/۱۱/۲۲