

دکتر سعید کیان بخت
شرکت داروسازی کیمیدارو



شده نشان می‌دهند که منابع اصلی آلودگی میکروبی، آب و مواد خام هستند که در ساخت داروها مصرف می‌شوند. داروهای خام با منشأ طبیعی بویژه ازین نظر خطرناک هستند.

همچنانکه انتظار می‌رود، فراوردهای دارویی که از مواد داروئی و حامل‌های آلوده تهیه شوند به صورت فراوردهای آلوده به میکروب‌های خاص قلمداد خواهند شد. به عنوان مثال، در سال ۱۹۶۶ برای راثر مصرف قرص‌های تیروئید آلود در سوئیڈ، بیماری سالمونلوز به طور ناگهانی شیوع یافت. در این واقعه، مشخص شد که عامل عفونت در پودر تیروئید اولیه بوده است که برای ساخت قرص‌های مذکور از مجارستان وارد شده بود.

افرادی که مسئول ساخت فراوردهای دارویی

منابع آلودگی و میزان گسترش اثر آنها موجودات ذره‌بینی به طور بالقوه توانایی قابل ملاحظه‌ای برای ورود به فراوردهای دارویی درین ساخت فراوردها و همچنین مصرف آنها توسط بیماران دارند. با این وصف، بدیهی است که مواد خام و حتی فراوردهای تکمیل شده دارویی وارد موجودات ذره‌بینی خواهند بود، مگراینکه اقدامات خاصی بمنظور حذف اینگونه موجودات ذره‌بینی از مواد و فراوردهای مزبور اعمال شود. عوامل متعددی وجود دارند که بالقوه در ایجاد بارمیکربی موجود دریک فراورده دارویی در هر مرحله از ساخت فراورده از آمیختن مواد خام تا بسته‌بندی فراورده نهایی سهیم هستند. تحقیقاتی که بر روی مواد خام و فراوردهای دارویی نهایی انجام

دارو، با وجود اینکه فساد اندک یا غیرقابل مشاهده‌ای پدید می‌آورد ولیکن یک خطر جدی برای سلامت بیماران محسوب می‌شود. مواردیکه در آنها، آلدگی میکری فرآورده‌های دارویی موجب پی‌آمدهای خطرناک برای بیماران گردیده، غالباً در ارتباط با فرآورده‌هایی بوده است که باید به صورت استریل مصرف شوند. البته، این امر بدور از انتظار نیست زیرا که فرآورده‌های استریل معمولاً به صورت تزریقی یا در داخل چشم تجویز می‌شوند و در شرایط مذکور، موجودات ذره‌بینی خارجی بویژه خطرناک محسوب می‌گردند. آلدگی میکری داروهای علاوه بر ایجاد عفونت احتمالی در بیماران ممکن است باعث فساد و خرابی کلی فرآورده‌های دارویی گردد. این امر می‌تواند بصورت تغییرات قابل مشاهده‌ای مثل دگرگونی رنگ دارویه، تجزیه شدن امولسیونها و ایجاد گاز و بوهای مختلف پدیدار شود.

مواد محافظت کننده که به منظور حفاظت فرمولاسیون‌های دارویی دربرابر موجودات ذره‌بینی به آنها افزوده می‌شوند، می‌توانند تبدیل به یک منبع غذایی سهل‌الوصول برای میکریها شوند، بخصوص اگر غلظت آنها در فرآورده کمتر از حد ضروری باشد یا اینکه ساختمان مواد محافظت کننده از نوع آروماتیک باشد.

کنترل آلدگی میکری

برای ساخت فرآورده‌های دارویی که از نظر

● با توجه به محیط زیست بسیار متنوع موجودات ذره‌بینی، به هیچ وجه صحیح نیست که تصور شود یک پودر خشک یا قرص مصون از فساد میکرویی است.

● مصرف تنها یک ماده محافظت کننده برای محافظت فرآورده‌های دارویی ممکن است واقع بینانه نباشد. استفاده از مخلوط مواد محافظت کننده و افزودن مواد مختلف به محافظت کننده‌ها برای تقویت اثر آنها و دستیابی به نتایج بهتر حائز اهمیت بسیار است.

هستند و همچنین بیمارانی که داروها را مصرف می‌کنند منابع اصلی و بالقوه آلدگی میکری هستند.

رشد و تکثیر موجودات ذره‌بینی در فرآورده‌های دارویی

اکثر مواد خام و در ترتیجه فرآورده‌های دارویی محتوی اینگونه مواد، محیط مناسبی برای رشد بعضی از موجودات ذره‌بینی هستند. هرچند که، قابلیت رشد موجودات ذره‌بینی در فرآورده‌های دارویی تاحد قابل توجهی بستگی به ویژگی‌های تغذیه‌ای و مقدار رطوبت مواد تشکیل دهنده فرآورده‌های مذکور دارد، با توجه به محیط زیست بسیار متنوع موجودات ذره‌بینی، به هیچ وجه صحیح نیست که تصور شود یک پودر خشک یا قرص مصون از فساد میکری است.

پی‌آمدهای آلدگی میکری

اکنون معلوم شده است که وجود موجودات ذره‌بینی در یک فرآورده دارویی می‌تواند پی‌آمدهای متنوعی از اثرات ناچیز تا بسیار جدی داشته باشد. به عنوان نمونه، اسپورهای کپک موكور ممکن است به شکل غیرفعال در یک فرآورده دارویی وجود داشته باشند به طوریکه موجب فساد دارو یا آسیب بیمار نشوند. برخلاف این حالت، حضور سالمونلا در یک

● در سال ۱۹۶۶ برای مصرف قرص‌های تیروئید آلوده در سوئد، بیماری سالمونلوز به طور ناگهانی شیوع یافت. در این واقعه مشخص شد که عامل عفونت در پودر تیروئید اولیه بوده است.

محافظت فرآورده‌های دارویی در برابر آلدگی

با درک عوامل متعددی که در آلدگی میکربی داروها نقش دارند و بکار بردن روش‌هایی که شرح داده شدند، فرآورده‌های متنوعی می‌توان تهیه کرد که در صورت لزوم استریل باشند یا اینکه میزان موجودات ذره‌بینی موجود در آنها در سطح قابل قبولی باشد. دستیابی به این امر، به تهابی و بدون انجام اقدامات لازم برای به حداقل رساندن آلدگی و فساد داروها در حین مصرف کافی نیست. استفاده از ظروف مناسب که معمولاً در مورد فرآورده‌های استریل به صورت تک‌دوز طرح‌ریزی می‌شوند و نگهداری فرآورده‌ها در شرایط منطقی در پیشگیری از آلدگی آنها نقش اساسی دارند، ولیکن در موقع ضروری یک اقدام احتیاطی این است که یک ماده ضد میکرب یا محافظت‌کننده نیز به فرمولاسیون افزوده گردد.

روش صحیح استفاده از مواد محافظت‌کننده مبتنی بر دو اصل مهم است. اصل نخست این است که افزودن ماده محافظت‌کننده به یک فرآورده دارویی نباید بمنظور پنهان کردن نواقص موجود در فرآیند تولید باشد. اصل دیگر این است که ماده محافظت‌کننده باید به صورت یکی از اجزاء مکمل تشکیل دهنده فرمولاسیون باشد بنحوی که در وضعیت خاص فرمولاسیون باعث محافظت آن گردد. امروزه،



میکرب شناسی قابل قبول باشد اساساً دو روش وجود دارد. شیوه نخست که بسیار اهمیت دارد، به حداقل رساندن دسترسی موجودات ذره‌بینی است. شیوه دوم این است که فرمولاسیون فرآورده نهایی بنحوی تنظیم شود که برای موجودات ذره‌بینی نامساعد باشد، این کار معمولاً با افزودن مواد محافظت‌کننده به فرآورده‌های دارویی انجام می‌شود.

در هر صورت، بسته‌بندی فرآورده نهایی باید بنحوی باشد که در مدت نگهداری از آن محافظت کند و آلدگی فرآورده را در حین مصرف به حداقل کاهش دهد. اصول راهنمای ساخت مطلوب فرآورده‌های دارویی Guide To Good Pharmaceutical Manufacturing Practices یا کتاب نارنجی "Orange", شرایط لازم برای محل تولید تجهیزات، مواد خام، بسته‌بندی، نگهداری و آموزش کارکنان را ارائه می‌دهد.

● بسیاری از هیدروکولوئیدها که به عنوان مواد پراکنده کننده یا تغییظ کننده استفاده می‌شوند، مانند میل سلولز، آژینات‌ها، پلی وینیل پیرولیدون و کتیرا می‌توانند تاحدودی با مواد محافظت کننده تداخل اثربخش و به این ترتیب فعالیت آنها را کاهش دهند.

حد مؤثر نرسد. علاوه براین، pH محیط فرمولاسیون می‌تواند تأثیر بارزی بر روی کارایی یا میزان مؤثر بودن ماده محافظت کننده داشته باشد.

تداخل اثر مواد محافظت کننده با سایر اجزاء فرمولاسیون

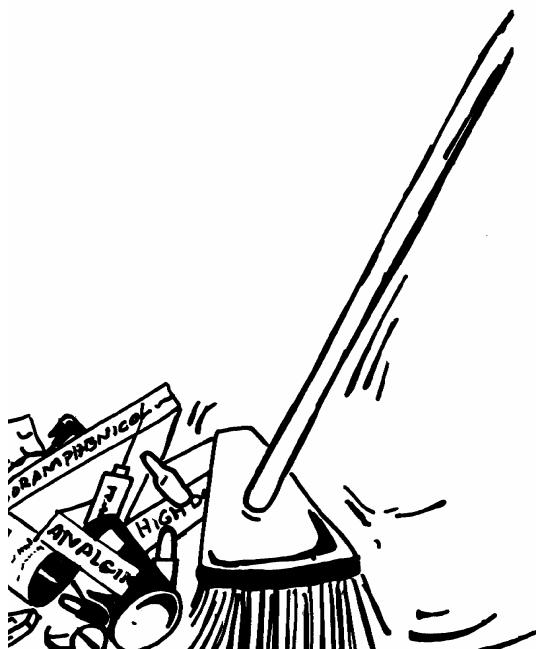
بسیاری از هیدروکولوئیدها که به عنوان مواد پراکنده کننده یا تغییظ کننده استفاده می‌شوند مانند میل سلولز، آژینات‌ها، پلی وینیل پیرولیدون و کتیرا می‌توانند تاحدودی با مواد محافظت کننده تداخل اثربخش داشته و به این ترتیب فعالیت آنها را کاهش دهند. در بعضی موارد، این امر به صورت یک ناسازگاری مستقیم یعنی مثلاً آژینات‌ها، که آئیونی هستند و مواد محافظت کننده فعال بشکل کاتیونی پدیدار می‌شود در

مراقبت‌های فزاینده‌ای که بمنظور تولید بهداشتی فرآورده‌های دارویی اعمال می‌شوند، نیاز به استفاده از مواد محافظت کننده را برای مقابله با بارمیکربی اولیه بالا در داروها به طور مؤثری ازیان می‌برند، ولیکن مسئله‌ای که باقی می‌ماند محافظت فرآورده‌ها در برابر فساد ناشی از آلوگی در حین مصرف است.

عوامل مؤثر در کارایی یا میزان سودمندی مواد محافظت کننده

بدیهی است که تعداد عوامل ضد میکروب بسیار زیاد است ولیکن، انتخاب یک ماده محافظت کننده خاص برای یک فرمولاسیون دارویی با توجه به خصوصیات ماده محافظت کننده انجام می‌گیرد. ماده محافظت کننده باید غیررسمی، بی‌بو، پایدار و سازگار با سایر اجزاء فرمولاسیون باشد و در عین حال بر طیف گسترده‌ای از آلوگه کننده‌های میکربی بالقوه، مؤثر باشد.

هرگونه موجودات ذره‌بینی که وارد یک فرآورده دارویی شوند در فازآبی یا نزدیکترین سطح مشترک بین فازها تکثیر می‌یابند و بنابراین، نقش بسیار مهم ماده محافظت کننده این است که غلظت آن در فاز مذکور به میزانی بر سرده که اثر محافظت کننده داشته باشد. حلایلت احتمالی در روند، تداخل اثر با مواد امواسیون کننده، هیدروکولوئیدها و ذرات جامد معلق، اثر متقابل با ظرف محتوی فرآورده یا فرار بودن مواد محافظت کننده، عوامل اصلی هستند که باعث می‌شوند غلظت ماده محافظت کننده در فازآبی به



در تماس با مواد محافظت کننده قرار داده شوند.

● مواد محافظت کننده که به منظور حفاظت فرمولاسیونهای داروئی در برابر موجودات ذره‌بینی به آنها افزوده می‌شوند، می‌توانند تبدیل به یک منع غذائی سهل الوصول برای میکروبها شوند.

pH تأثیر

ماده محافظت کننده باید به صورت آزاد و بشکل فعال در فرمولاسیون حضور داشته باشد. این امر، هنگامی اهمیت خاص پیدا می‌کند که فعالیت ماده محافظت کننده با درجه یونیزاسیون آن ارتباط می‌یابد. به عنوان مثال، عوامل ضد میکروب که به شکل آنیونی یا کاتیونی فعال هستند با این حالت مطابقت دارند. نمونه‌ای از این مورد، یک ماده محافظت کننده با خاصیت اسیدی ضعیف مثل اسیدبنزوئیک است که برای اینکه فعالیت ضد میکروب داشته باشد باید عمدهاً به شکل تفكیک نشده باشد. با توجه به اینکه، PK_{a} اسیدبنزوئیک $2/4$ است، برای اینکه این ماده فعالیت محافظت کننده مؤثر داشته باشد، pH محیط فرمولاسیون باید کمتر از PK_{a} اسید مذکور باشد. اکثر مواد محافظت کننده وابستگی کمتری به pH دارند، ولیکن ترکیبات فعال آمونیوم نوع چهارم که کاتیونی هستند در pH های بالا فعالتر می‌شوند.

استفاده از مخلوط مواد محافظت کننده

صرف تنها یک ماده محافظت کننده برای محافظت فرآورده‌های دارویی، ممکن است واقعیت بیانه نباشد. استفاده از مخلوط مواد محافظت کننده و

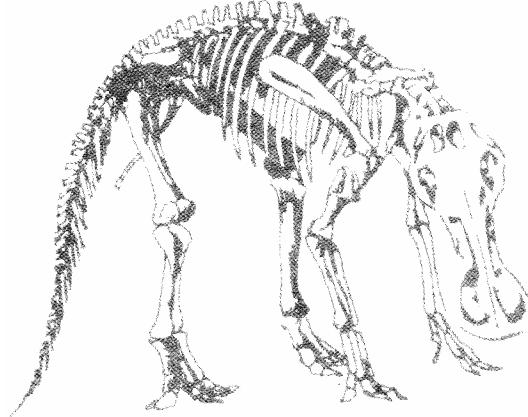
صورتیکه در حالت‌های دیگر، انواع متعددی از تداخل اثرهای فیزیکو شیمیایی دخالت دارند.

علوم شده است که اجزائی از مخلوط‌ها که از نظر درمانی مؤثرند و به شکل ذرات جامد معلق هستند مثل سولفادیمیدین، تری‌سیلیکات میزیم، کائولین و روبارب، احتمالاً با جذب کردن مواد محافظت کننده، غلظت آنها را بشدت کاهش می‌دهند. بهمین ترتیب، مواد حجم دهنده و تسهیل کننده متلاشی شدن قرص‌ها به علت اثرات متقابل آنها با مواد محافظت کننده افزوده شده به قرص‌ها مثل متیل هیدروکسی بنزووات در محافظت قرص‌ها از آسودگی مشکلاتی پیدید می‌آورند.

تأثیر ظروف محتوی داروها

مقدار مواد محافظت کننده موجود در فرآورده‌های دارویی که در ظروف شیشه‌ای متداول نگهداری می‌شوند بشرط اینکه درب اینگونه ظرف‌های هوا نفوذناپذیر باشد، تغییری نمی‌کند. گسترش بسیار زیاد مصرف مواد پلاستیکی برای بسته بندی و نگهداری فرآورده‌های دارویی باعث پیدایش مشکلاتی مثل نفوذ مواد محافظت کننده در ظروف محتوی داروها و اثرات متقابل بین مواد محافظت کننده و ظروف گردیده است. با توجه به پیچیدگی ساختمان پلاستیک‌های جدید و تفاوت آنها از نظر ضخامت، ویژگی‌های سطحی، مقدار مواد حجم دهنده و نرم کننده افزوده شده به آنها، لازم است که با انجام آزمایش‌های کافی نوع ظرف یا بسته بندی مناسب برای نگهداری یک فرمولاسیون محتوی مواد محافظت کننده بدقت انتخاب شود. برای به حداقل رساندن جذب مواد محافظت کننده به ظروف لاستیکی در مدت نگهداری فرآورده دارویی، ضروری است که قسمت‌های لاستیکی ظروف از قبل

داروسازان، میکروب شناسان، شیمیدانان و مهندسان، داروهایی تهیه شده‌اند که از نظر میکروب‌شناسی سالم هستند. تداوم این وضعیت بستگی به نظرارت مستمر بر تمام جنبه‌های تولید و فرمولاسیون فرآورده‌ها دارد.



مأخذ:

- [1] Baird, R.M. *Drugs and Cosmetics*. In *Microbial Deterioration* (ed. A.H Rose), PP. 387 - 429, Academic Press, London.(1981)
- [2] Beveridge, E.G. *The Microbial Spoilage of Pharmaceutical Products*. In *Microbial Aspects of The Deterioration of Materials* (eds. R.J. Gilbert and D.W. Lovelock), PP. 213 - 235, Academic Press, London. (1975)
- [3] Guide to Good Manufacturing Practice. (ed. sharpe, J.R.) HMSO, London. 1983
- [4] Parker, M.S. *The Preservation of Pharmaceutical and Cosmetic Products*. In *Principles and Practice Of Disinfection, Preservation and Sterilization* (eds. A.D. Russel, W.B. Hugo and G.A.J. Ayilffe), PP. 285 - 305, Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh.(1982)
- [5] Underwood, E. *Good Manufacturing Practice*. In *Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilization* (eds. A.D. Russel, W.B. Hugo and G.A.J. Ayilffe), PP. 221 - 243, Blackwell Scientific Publications, oxford, London, Edinburgh.(1982)

افروden مواد مختلف به محافظت کننده‌ها برای تقویت اثر آنها و دستیابی به نتایج بهتر حائز اهمیت بسیار است. بکار بردن مخلوط ترکیبات ضد میکروب در فرآورده‌ها، این مزیت را دارد که موجب گستردگی شدن طیف فعالیت ضد میکربی، پیدایش اثر سینئرژیستیکی بین مواد مذکور و در نتیجه امکان مصرف مقداری کمتری از ترکیبات محافظت کننده، همراه با کاهش سمیت آنها و کمتر شدن احتمال ایجاد شکل‌های مقاوم میکربها می‌گردد.

استانداردهای میکروبی فرآورده‌های دارویی

طرح‌ریزی استانداردهای میکروبی خاص فرآورده‌های دارویی باید واقع یینانه باشد. بطوريکه، این استانداردها در ارتباط و منطبق با موارد مصرف هر فرآورده و بدون ابهام اعمال گردند. دو نوع استاندارد برای کنترول محتواهای میکروبی فرآورده‌ها وجود دارد، یک نوع از این استاندارد برمبنای حذف کامل تمام موجودات ذره‌بینی یا ارگانیسم‌های خاص و استاندارد دیگر شامل تعیین یک حد کمی معابر برای تمام موجودات ذره‌بینی یا ارگانیسم‌های معین است. طبقه استانداردهای نوع دوم، حد کمی معابر «حد یکصد سلول» است. به این ترتیب که در یک میلی‌لیتر یا یک گرم از یک فرآورده معین باید بیشتر از صد سلول از موجودات ذره‌بینی هوایی نامشخص وجود داشته باشد.

خلاصه

همانند بسیاری از حیطه‌های تحقیقی دیگر، بررسی آلدگی میکروبی فرآورده‌های دارویی با آگاهی از وجود مشکلاتی در رابطه با این موضوع آغاز گردید. پی‌آمدهای آلدگی میکروبی، اقتصاد تولید و سلامت بیماران را در برمی‌گیرد. با تلفیق مهارت‌های