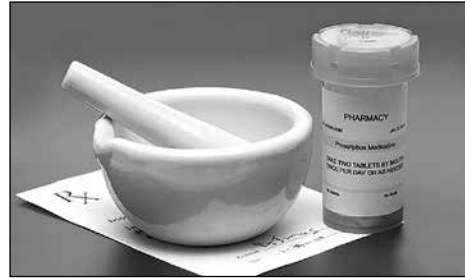


# آشنایی با مبحث Pharmaceutical compounding و ضرورت توجه به آن

دکتر مائده شمس نورایی<sup>۱</sup>، دکتر سمیه نیکنام<sup>۱</sup>، دکتر محمدرضا رویینی<sup>۲</sup>، دکتر یلدا حسینزاده اردکانی<sup>۲</sup>

۱. دستیار گروه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. گروه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران



کردن یا تغییر دادن دارو یا اجزای تشکیل دهنده آن برای ساخت داروی استریل و یا غیر استریل متناسب با نیاز بیمار است.

فرآیند داروسازی ترکیبی می‌تواند به سادگی افزودن یک مایع به پودر دارویی و یا به پیچیدگی تهیه محلول غذایی وریدی چند جزئی باشد. البته، این نکته باید مد نظر قرار گیرد که این فرآیند با پروسه ساخت و تولید صنعتی دارو متفاوت بوده و بیانگر یک همکاری مشترک میان مثلث پزشک - بیمار - داروساز می‌باشد که می‌تواند منجر به تهیه مقادیری از دارو متناسب با نیاز همان بیمار، در شرایط مختلف درمانی شود. داروساز، مسؤول تهیه داروهای ترکیبی

داروسازی ترکیبی یا pharmaceutical compounding شاخه‌ای از علم داروسازی می‌باشد که از گذشته به منظور تهیه اشکال دارویی مختلف مورد توجه بوده است. فرآیند ترکیب کردن، بخشی تفکیک‌ناپذیر از علم داروسازی بوده و برای ارائه خدمات بهینه درمانی، بسیار ضروری می‌نماید. به صورت خلاصه، مجموعه فرآیندهای آماده‌سازی، مخلوط کردن، تغییر دادن بسته‌بندی و برچسب‌گذاری دارو و یا سیستم‌های گوناگون دارورسانی و یا تجهیزات پزشکی به منظور هماهنگی و انطباق با نسخه پزشک، فرآیند ترکیب کردن گفته می‌شود. بر اساس این تعریف، داروسازی ترکیبی مجموعه‌ای از اعمال ترکیب کردن، مخلوط

با مقدار مصرف، کیفیت و خلوص قابل قبول به همراه بسته‌بندی و برچسب‌گذاری مناسب و در انطباق کامل با استانداردهای به روز دنیا می‌باشد. به بیان دیگر، طی فرآیند داروسازی ترکیبی، معمولاً اشکال دارویی‌ای تهیه می‌شوند که به صورت تجاری در بازار دارویی موجود نیستند. محصولات دارویی ترکیبی باید توسط داروساز و تحت نظارت سازمان غذا و دارو، در محلی مناسب و کنترل شده (داروخانه، بیمارستان، ...) با تجهیزات کامل تهیه و عرضه گردد.

### چرا همچنان و با وجود پیشرفت‌های تکنولوژیک فراوان، نیاز است که داروی ترکیبی ساخته شود؟

محصولات دارویی ترکیبی، نقش مهمی در درمان بیمارانی دارند که به دلیل مشکلات بالینی مختلف، قادر به مصرف داروهایی که توسط سازمان غذا و دارو تأیید شده‌اند، نمی‌باشند. از این جمله می‌توان به بیمارانی با اختلال‌های آلرژیک متعدد به برخی از اجزای اکسیپیان‌های موجود در اشکال دارویی رایج مانند انواع رنگ‌ها، نگه‌دارنده‌ها یا طعم‌دهنده‌ها اشاره نمود که به منظور مصرف ایمن در این گروه از بیماران، باید با تدابیر داروساز و بدون آسیب به عملکرد اصلی دارو، اکسیپیان مورد نظر از شکل دارویی حذف گردد. همچنین در افراد سالمند نیز که ممکن است با مشکل بلع قرص یا کپسول مواجه باشند، تهیه شکل محلول یا سوسپانسیون از داروهای مورد نظر، بسیار ضروری است. گاهی نیز بر حسب شرایط خاص بیمار، تهیه شکل دارویی جدید جهت سهولت مصرف آن توسط بیمار و یا تهیه رقت‌های بیشتر و یا کمتر از فرمولاسیون‌های پوستی بسیار ضروری است. از میان مثال‌های متعدد دیگر در خصوص ضرورت توجه ویژه به مبحث داروسازی ترکیبی،

می‌توان به اهمیت تهیه اشکال دارویی، ویژه نوزادان و کودکانی که به دارودرمانی با مقادیر مصرف کمتر از مقدار مصرف رایج در بازار نیاز دارند، اشاره نمود که مبحثی بسیار مورد توجه در این زمینه می‌باشد. دلایل متعددی جهت عدم تولید صنعتی و انبوه فرمولاسیون‌های خوراکی ویژه کودکان وجود دارد که از آن جمله می‌توان به محدودیت حجم کلی بازار داروهای مخصوص کودکان نسبت به بزرگسالان به‌ویژه در بیماری‌های معمول و رایج مانند فشارخون بالا اشاره کرد. هم‌چنین در مواردی نیز تولید داروی مورد نظر به دلیل عدم سودآوری برای تولیدکننده متوقف شده ولی هنوز بیمارانی هستند که نیازمند دریافت داروی مذکور هستند. در بحث داروهای ترکیبی کودکان، تهیه داروهای ترکیبی با طعمی مطلوب بسیار مهم بوده و حتماً باید مد نظر قرار گیرد. به دلیل وسعت این مبحث و اهمیت آن، در آینده بیشتر به آن پرداخته خواهد شد.

### بخش‌های مختلف در حیطه داروسازی ترکیبی کدام هستند؟

همان‌گونه که در بالا بدان اشاره گردید، داروسازی ترکیبی در حیطه‌های متعددی، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است که از این میان به‌طور خلاصه، می‌توان به موارد ذیل اشاره نمود:

- ✦ تغییر در اجزای شکل دارویی
  - ✦ تغییر در فرآیندهای تولید دارو
  - ✦ تهیه و تولید شکل دارویی مناسب از داروهای ناموجود در بازار
  - ✦ تغییر اشکال دارویی رایج
- شایان ذکر است که از این میان، مورد اول (تغییر در اجزای شکل دارویی) بیش از ۳۴/۶ درصد از کل

میزان سختگیری و نظارت به فرآیندهای تولید این محصولات، بسیار کمتر از سایر محصولات صنعتی دارویی می‌باشد؛ به این معنا که این محصولات معمولاً پیش از عرضه به بیمار، به لحاظ ایمنی، اثربخشی و کیفیت، توسط سازمان غذا و دارو مورد نظارت و بررسی واقع نمی‌شوند؛ به نحوی که در برخی از موارد، بروز شرایط وخیم در بیماران به واسطه مصرف داروهای ترکیبی با کیفیت نامطلوب به این سازمان گزارش و مورد پیگرد واقع شده است. از مهم‌ترین رخدادهای از این دست می‌توان به تهیه عرق نعنا با استفاده از نسبت اشتباه از کلروفورم و آب اشاره نمود که منجر به مرگ یک کودک در اروپا شد. همچنین در رخدادی مشابه در آمریکا، تهیه محلول ترکیبی از ایمپیرامین با مقدار مصرف اشتباه منجر به مرگ ۲ کودک شد. در سال ۲۰۱۲، شیوع مننژیت قارچی به واسطه استفاده از داروی ترکیبی متیل پردنیزولون فاقد نگه دارنده، به منظور تزریق نخاعی و با هدف کاهش درد، گزارش شد که منجر به بروز بیش از ۷۹۸ مورد عفونت و بیش از ۱۰۰ مورد مرگ در ۲۳ ایالت آمریکا شد. این داروی ترکیبی، توسط مرکز New England Compounding Center (NECC) در ماساچوست تولید، بسته‌بندی و عرضه می‌شد که پس از بررسی، حضور عفونت *Aspergillus fumigatus* در ویال دارویی تأیید و گزارش شد. از این رو، در حال حاضر، تولید و عرضه داروهای ترکیبی باید مطابق با دستورالعمل‌های وضع شده در فارماکوپیه و انجمن‌های داروسازی هر کشور صورت پذیرد.

با توجه به رشد و توسعه این صنعت در ایالات متحده آمریکا، سازمان غذا و داروی این کشور به صورت جدی

فرآیندهای مرتبط با این مبحث را در سال ۲۰۱۸، به خود اختصاص داده است.

### چه عواملی در رشد و توسعه تهیه و ساخت داروهای ترکیبی تأثیرگذار است؟

از جمله عواملی که موجب اهمیت و توجه ویژه به این حوزه در کشورهای توسعه یافته شده است، می‌توان به موارد ذیل اشاره نمود:

✦ افزایش جمعیت افراد سالمند و تلاش در جهت بهبود طول عمر آنها

✦ رشد و توسعه پذیرش داروهای مخصوص برای هر فرد در حیطه پزشکی شخص محور<sup>۱</sup>

✦ افزایش نرخ کمبودهای دارویی

✦ سهولت مصرف داروهای ترکیبی در جمعیت‌های بیماران خاص

### نگرش نهادهای قانون‌گذار و نظارتی بر نحوه ساخت، تولید و عرضه محصولات ترکیبی چگونه است؟

باید توجه نمود که جمعیت مصرف‌کننده فرآورده‌های ترکیبی را عمدتاً بیماران آسیب‌پذیر نظیر نوزادان، کودکان، افراد مسن، بیماران دچار سکنه مغزی و ... تشکیل می‌دهند که این گروه از بیماران، توانایی یا هشیاری لازم جهت بیان عوارض دارویی را ندارند. از سوی دیگر، بسیاری از این محصولات در مدت زمان کوتاهی پس از تهیه، باید مصرف شوند که این امر خطر بروز عوارض گوناگون (ناپایداری‌های فیزیکوشیمیایی و میکروبی) را افزایش می‌دهد؛ بنابراین، می‌توان نتیجه‌گیری نمود که علی‌رغم تأثیر مطلوب داروهای ترکیبی، احتمال دارد که این اشکال، بیماران را در معرض خطر بیشتری نسبت به داروهای تأیید شده توسط سازمان غذا و دارو قرار دهند؛ چراکه

برچسب‌گذاری داروهای این دسته، لازم است تمامی اطلاعات مربوط به فرآورده ترکیبی، اطلاعات بیمار، بیماری مورد نظر، شرکت تولیدکننده و نحوه صحیح مصرف روی برچسب عنوان گردد.

در داروخانه‌های ترکیبی با مجوز تولید فرآورده‌های گروه B 503، فرآورده‌ها در بیج‌های بزرگ یا بدون نسخه پزشک تولید و به مراکز درمانی عرضه می‌گردند. در این بخش ضروری است تا تولید اشکال دارویی ترکیبی، مانند تولید سایر داروهای موجود در بازار با تمامی اصول CGMP، مطابقت کامل داشته باشد. علاوه بر آن، کلیه ضوابط موجود در فصول ۷۹۵ و ۷۹۷ فارماکوپه (USP)، قوانین مورد تأیید انجمن داروسازی این کشور و اصول مندرج در بخش‌های ۲۱۰ و ۲۱۱ در (21CFR CGMP) نیز باید کاملاً مدنظر قرار بگیرند.

### ■ فعالیت‌های رایج مرتبط با ساخت فرآورده‌های ترکیبی به چه بخش‌هایی تقسیم می‌شود؟

به‌طور کلی فعالیت‌های رایج مرتبط با ساخت فرآورده‌های ترکیبی را می‌توان در سه بخش عمده تقسیم بندی نمود که در ذیل به‌صورت خلاصه به آن اشاره خواهد شد.

- ✦ ساخت فرآورده‌های ترکیبی تزریقی
- ✦ ساخت فرآورده‌های ترکیبی خوراکی
- ✦ ساخت فرآورده‌های ترکیبی با کاربرد موضعی

### ■ ساخت فرآورده‌های ترکیبی تزریقی

این بخش تنها مختص داروخانه‌های بیمارستانی بوده و نیازمند تجهیزات و فضاهای متناسب جهت تهیه فرآورده‌های استریل می‌باشد. در این مراکز، محصولات دارویی تزریقی متناسب با مقدار مصرف

به این مسأله ورود پیدا کرده است؛ به‌نحوی که فصل ۷۹۵ فارماکوپه USP، به مسایل مرتبط با ملزومات تهیه و ساخت داروهای ترکیبی غیر استریل و فصل ۷۹۷ آن نیز به شرایط و قوانین تهیه داروهای ترکیبی استریل اختصاص داده شده است. هم‌چنین در سازمان غذا و داروی این کشور، ائتلافی تحت عنوان FD&C Act<sup>2</sup>، به قانون‌گذاری در خصوص داروهای ترکیبی می‌پردازد.

حادثه شیوع مننژیت قارچی، بیانگر عدم نظارت صحیح انجمن‌های داروسازی ایالتی بود. بنابراین، سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA)، به‌عنوان بدنه نظارتی اولیه و جهت قانون‌گذاری در بخش داروخانه‌های ترکیبی پا به عرصه گذاشت. به‌طور کلی براساس طبقه‌بندی FDA، بخش‌های تولیدکننده داروهای ترکیبی به دو بخش 503A و 503B تقسیم می‌شوند که قوانین حاکم بر آن‌ها باهم متفاوت هستند. براین اساس، مراکز و داروسازانی که مطابق قوانین وضع شده فرآیند تهیه داروهای ترکیبی را به انجام برسانند و گواهی معتبر از مراجع بازدیدکننده را دریافت کنند، می‌توانند به ساخت داروهای ترکیبی بپردازند.

در داروخانه‌های دارای مجوز ساخت فرآورده‌های ترکیبی گروه A 503، اشکال ترکیبی متناسب با نیاز هر بیمار و مطابق نسخه پزشک به‌صورت انحصاری در مقادیر کم و برای مصرف در خانه تهیه می‌شوند. هم‌چنین هزینه تولید کمتری متوجه این بخش بوده و باید براساس قوانین موجود در فصول ۷۹۵ و ۷۹۷ فارماکوپه (USP) و همین‌طور انجمن داروسازی اقدام نمایند. در این بخش، بهترین تاریخ مصرف محصول براساس مقاله‌های داخلی و خارجی که پایداری محصول را ارزیابی کرده اند تعیین می‌گردد. در مبحث

مصرف و شکل ماده مؤثره دارویی در فرآورده، ایمنی بیشتر استفاده از داروی ترکیبی به شکل موضعی و ... اشاره نمود. همانند آنچه در بالا بیان گردید نیز در این میان، نقش حیاتی داروساز علاوه بر ساخت و ارایه صحیح داروی ترکیبی، رفع اشکالها و اشتباههای سهوی پزشک در تجویز، ترکیب و نگارش اجزا، رفع ناسازگاریهای احتمالی، عدم حلالیت کافی ماده دارویی در پایه درخواست شده و ... می باشد.

هدف از آنچه به صورت خلاصه در این مقاله بیان گردید، ضرورت توجه به حساسیت‌های موجود در اکثر مجامع داروسازی دنیا به‌ویژه کشورهای توسعه یافته، به نقش بی‌بدیل داروساز در این عرصه می باشد تا با تکیه بر دانش چند جانبه این حلقه از زنجیره سلامت، تجویز دارو با کمترین عوارض و بیشترین اثرات درمانی به بیمار صورت پذیرد. امید آنکه با به‌کارگیری بیشتر توانمندی داروسازان، نقش حیاتی آنها در این عرصه آشکارتر نماید.

زیرنویس

1. Personalized medicine
2. Federal Food, Drug and Cosmetic Act
3. TPN

منابع

1. www.fda.gov.com
2. Jackson M. Lowey A. & NHS Pharmaceutical Quality Assurance Committee. Handbook of extemporaneous preparation: A guide to pharmaceutical compounding. London: Pharmaceutical Press; 2010.
3. Allen LV. & American Pharmacists Association. The art, science, and technology of pharmaceutical compounding; 2016.
4. Handbook of Extemporaneous Preparation. J Pharmacy Technol 2010; 26(5): 326-327.

تجویز شده برای هر بیمار به صورت اختصاصی و در پایه سرم تزریقی مناسب تهیه می‌گردد. این بخش، از چند حوزه مختلف شامل تهیه صحیح داروهای شیمی درمانی، تهیه فرآورده‌های محلول‌های وریدی مغذی<sup>۲</sup> و غیره می باشد.

### ■ ساخت فرآورده‌های ترکیبی خوراکی

بیشترین نیاز برای ساخت فرآورده‌های خوراکی به صورت ترکیبی، مربوط به اصلاح مقادیر مصرف درمانی در کودکان و نوزادان است. به‌ویژه در مواردی که فرم مایع (شربت، سوسپانسیون و ...) از یک فرآورده وجود ندارد (همانند داروی اومپرازول). لاجرم در این موارد باید فرآورده مناسب با استفاده از فرم جامد موجود در بازار دارویی کشور، متناسب با مقدار مصرف مورد نیاز بیمار را تأمین نمود. متأسفانه معمولاً پزشکان تمایلی به تجویز و تنظیم مقدار مصرف صحیح دارو با استفاده از یک شکل دارویی ترکیبی ندارند. شاید دلیل این امر عدم اطلاع یا عدم اعتماد لازم به داروسازان شاغل در بیمارستان و آگاهی از میزان دانش آنها در این حوزه باشد و بنابراین، توجه بیشتر به این حوزه و نقش بی‌بدیل داروساز در این عرصه بسیار ضروری می نماید.

### ■ ساخت فرآورده‌های ترکیبی با کاربرد موضعی

این بخش در قالب ساخت اشکال دارویی محلول، کرم، پماد، سوسپانسیون، امولسیون، فوم و غیره جهت رفع بیماری‌ها و مشکلات پوست و مو می باشد. از دلایل اقبال بیشتر پزشکان و متخصصان پوست به این نوع از فرآورده‌های ترکیبی می توان به فراهم سازی امکان استعمال همزمان چند دارو در یک نوبت و افزایش همکاری بیمار با درمان، امکان تغییر مقدار