

حلال‌های فرآورده‌های دارویی

فرزام قمیصی

کارشناس ارشد شیمی، لابراتوار داروسازی رازک

خلاصه مقاله

در این مقاله درباره انواع آب مورد استفاده در فرآورده‌های دارویی، آب تزریقی و سایر حلال‌های قابل امتزاج با آب و حامل‌های غیر آبی که در ساخت فرآورده‌های مختلف مورد مصرف دارند صحبت شده است. موارد بحث شده درباره آب شامل: میزان خلوص آب تزریقی، pH آب و روش محاسبه و محدوده pH آب خالص می‌باشد. از موارد اشاره شده دیگر در این مقاله، پیروژن‌ها هستند که از لحاظ منابع، عوارض و روش‌های خارج کردن آن‌ها بحث شده است.

کل واژه‌ها: آب تزریقی، حلال‌های قابل امتزاج با آب، پیروژن‌ها

شده و در ظروف یک لیتری بسته بندی می‌شود (packaged). محدودیت برای کل مواد جامد (TS) به سایر ظروف (cantainer) بستگی دارد.

■ آب باکتریو استاتیک برای تزریق USP (Bacterio static water for injection)

آب استریل برای تزریق است که حاوی یک یا بیش از یک نوع ماده ضد میکروبی مناسب است این نوع آب نیز در ظروف تک دوز یا multiple dose شیشه‌ای تهیه می‌شود. حجم این ظروف نباید بیش از ۳۰ میلی لیتر باشد.

■ آب استریل برای استنشاق USP (sterile water for inhalation USP)

آبی است که به روش تقطیر یا اسمز معکوس تهیه شده و استریل می‌شود این آب ماده ضد میکروبی ندارد (جز مواردی که برای humidifier مورد استفاده قرار گیرد). این نوع آب نباید برای تهیه داروهای تزریقی یا سایر فرم‌های دارویی استریل به کار رود.

■ آب استریل برای شستشو USP (sterile water for irrigation)

نوعی آب برای تزریق است که استریل شده و به طور مناسبی بسته بندی شده و حاوی هیچ ماده ضد میکروبی یا سایر مواد افزوده شده نمی‌باشد. این نوع یک ماده همولیتیک است و لذا تزریق آن بدون اضافه کردن مواد و ایجاد ایزوتونیسیتته از راه داخل وریدی ممنوع می‌باشد. تعدادی از حامل‌های آبی (Aqueous vehicles)

برای تهیه فرآورده‌های مختلف دارویی از حلال‌های مختلف به عنوان حامل (vehicle) استفاده می‌شود. آب پرمصرف‌ترین حامل برای تهیه محلول‌های دارویی (drug solutions) است. فارماکوپه ایالات متحده (USP) شش نوع آب برای تهیه اشکال مختلف دارویی (dosage forms) تایید کرده است:

■ آب خالص USP

(USP purified water

آبی است که به روش تقطیر (distillation) اسمز معکوس (reverse osmosis) یا سایر روش‌های مناسب تهیه می‌شود. این نوع آب نباید بیش از ۱۰ppm کل مواد جامد (total solid) داشته و pH آن بین ۵ تا ۷ می‌باشد. آب خالص برای تهیه فرآورده‌های نسخه‌ای و محصولات finished manufactured (به جز محصولات تزریقی و چشمی) به کار می‌رود.

■ آب برای تزریق USP

(water for injection USP)

آبی است که به روش تقطیر یا اسمز معکوس تهیه می‌شود. استانداردهای این نوع آب (WFI) با استانداردهای آب خالص USP مطابق می‌باشد و فاقد پیروژن (تب‌زا) می‌باشد. WFI به عنوان حلال در تهیه محلول‌های تزریقی (پارانتال) به کار می‌رود.

■ آب استریل برای تزریق USP

(sterile water for injection USP)

این نوع آب SWFI برای تزریق است که استریل

راحتی تند نشود (ranicid). در ضمن USP از لحاظ اشباع نبودن (degree of unsaturation) و میزان اسید چرب آزاد محدودیت‌هایی را در نظر می‌گیرد. روغن‌هایی که معمولاً به‌عنوان حامل در فرآورده‌های دارویی مصرف می‌شوند.

شامل روغن ذرت (Corn oil)، روغن دانه پنبه (Cotten seed oil)، روغن بادام زمینی (Peanut oil) و روغن کنجد (Sesame oil) می‌باشند. روغن‌ها به‌عنوان حامل مخصوصاً در فرآورده‌های هورمونی مصرف می‌شوند. برچسب دارو باید نشان‌دهنده نام حامل باشد تا مصرف‌کننده در صورت داشتن حساسیت قبلی به حامل از مصرف دارو بپرهیزد.

یک حامل معمولاً اثر درمانی نداشته و غیرسمی می‌باشد. مهم‌ترین حامل برای محصولات تزریقی آب است. آب با کیفیت مناسب از طریق تقطیر یا اسمز معکوس تهیه می‌شود. با این روش‌ها ناخالصی‌های مایع، گاز یا جامد را از آب می‌توان جدا نمود.

■ میزان خلوص آب تزریقی (Purity)

مونوگراف USP برای خلوص WFI و SWFI استانداردهایی را پیش‌بینی کرده است. SWFI بایستی با آزمون استریلیته USP جواب دهد ولی لازم WFI نیست به تست استریلیته جواب دهد. زیرا این نوع آب برای محصولی به کار می‌رود که استریل خواهد شد. هر دو نوع آب باید ۰/۲۵ واحد در میلی‌لیتر آندوتوکسین نداشته باشد. محدودیت‌های Total Solids مونوگراف‌های WFI و SWFI متفاوت است. وقتی سطح تماس ظرف شیشه‌ای

به‌عنوان حامل‌های ایزوتونیک هستند که داروها را به موقع مصرف می‌توان به آن‌ها اضافه نمود. اثر اسموتیک داروی اضافه شده نمی‌تواند اثر اسموتیک فرآورده را تا آن اندازه تغییر دهد که موقع تزریق ایجاد ناراحتی کند. این حامل‌های آبی شامل سدیم کلرید تزریقی (نرمال سالین)، محلول رینگر تزریقی دکستروز تزریقی، دکستروز و سدیم کلرید تزریقی و رینگر Located تزریقی می‌باشند.

غیر از حامل‌های آبی، از حامل‌های قابل امتزاج با آب (Water-misible vehicles) و حامل‌های غیرآبی (nonaqueous vehicles) نیز برای تهیه بعضی فرآورده‌های دارویی استفاده می‌شود. بعضی از حلال‌ها که با آب قابل اختلاط هستند به‌عنوان نوعی حامل در فرمولاسیون‌های پارانتال مورد استفاده قرار می‌گیرند. این حلال‌ها عمدتاً برای تحت تاثیر قرار دادن حلالیت (Solubility) بعضی از داروها و کم کردن هیدرولیز به کار می‌روند. مهم‌ترین حلال‌های این گروه اتانول (الکل اتیلیک)، پلی‌اتیلن گلیکول و پروپیلین گلیکول می‌باشند. اتانول به ویژه در تهیه محلول‌های گلیکوزیدهای قطبی به کار می‌رود.

گلیکول‌ها برای تهیه محلول باریتورات‌ها، بعضی از آلکالوئیدها و بعضی از آنتی‌بیوتیک‌ها به کار می‌روند. این فرآورده‌ها معمولاً از تزریق عضلانی مصرف می‌شوند.

مهم‌ترین حلال‌های غیرآبی روغن‌های غیرفرار (Fixed oils) می‌باشند. USP برای این نوع حامل‌ها، ویژگی‌هایی را در نظر می‌گیرد به‌طوری که Fixed oils باید منشا گیاهی داشته باشد و لذا متابولیزه شده، در دمای اتاق مایع بوده و در اثر ماندن به

کاربردی برای اندازه‌گیری پیروژن‌ها ندارند زیرا پیروژن‌ها مواد آلی غیرقابل تفکیک هستند. WFI و SWFI نباید حاوی مواد افزودنی باشند. آب قابل تزریق باکتريواستاتیک (BWFI) می‌تواند حاوی یک یا چند ماده ضد میکروبی مناسب باشد.

■ pH آب

مقدار عددی یون هیدرونیوم در محلول‌های مختلف بسیار متفاوت است به طوری که برای محلول یک نرمال یک اسید قوی مقدار آن نزدیک یک و برای محلول یک نرمال یک باز قوی مقدار آن تقریباً $10^{-14} \times 1$ است. یعنی غلظت یون هیدرونیوم در محلول یک نرمال اسیدی قوی $100,000,000,000,000$ برابر محلول نرمال باز قوی می‌باشد. برای سادگی، غلظت یون هیدرونیوم را به صورت لگاریتم (log) عکس غلظت آن نشان داده و به آن pH اطلاق می‌شود:

$$pH = \log \frac{1}{[H_3O^+]}$$

با توجه به این که لگاریتم یک، صفر است این رابطه را می‌توان به صورت $pH = -\log [H_3O^+]$ نوشت. بنابراین pH یک محلول، لگاریتم منفی غلظت یون هیدرونیوم می‌باشد. لازم به ذکر است که وقتی اسیدی در آب حل می‌شود یون هیدرونیوم (H_3O^+) ساخته می‌شود. گاهی برای ساده‌نویسی به جای H_3O^+ از H^+ (غلظت یون هیدروژن) استفاده می‌شود. ولی عملاً یون H^+ در محلول وجود ندارد.

برحسب واحد حجم آب بزرگ‌تر باشد مقدار بیشتری از مواد سازنده شیشه ممکن است به داخل آب وارد شود. (به ویژه وقتی دمای بخار استریلیزاسیون بالا رود). بنابراین Total Solids، SWFI بیشتر خواهد بود. مونوگراف، حداکثر Total Solids، 10 ppm را برای WFI تعیین کرده است. ولی WFI می‌تواند 20 ppm تا 40 ppm داشته باشد. با توجه به این که حضور بعضی یون‌های فلزی می‌تواند باعث ناپایداری فرمولاسیون شود. معمولاً محدوده 0/1 ppm یا کمتر را برای آلودگی یونی برحسب سدیم کلراید در نظر می‌گیرند. غلظت آلودگی یونی مشابه غلظت Total Solids نمی‌باشد. آلودگی یونی فقط شامی مقدار یون‌ها می‌باشد. ولی آلودگی Total Solids شامل مقدار مواد غیردیوسوسیتیه نیز می‌باشد. مقدار یون‌های آب به آسانی به اندازه‌گیری هدایت الکتریکی توسط هدایت‌سنج اندازه‌گیری می‌شود و به عنوان شاخص خلوص مورد استفاده قرار می‌گیرد.

نتایج به صورت یکی از سه حالت زیر بیان می‌شود:

۱ - یون‌های سدیم و کلراید.

۲ - مقاومت برحسب اهم.

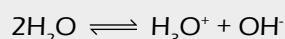
۳ - هدایت برحسب mhos.

ohms و mhos رابطه عکس با همدیگر دارند ولی از طریق منحنی تجربی با ppm سدیم کلراید مرتبط می‌باشند.

0/1 ppm سدیم کلراید تقریباً برابر 1/01 megohms و 0/999 micromhos است. باید متذکر شد اندازه‌گیری هدایت (Conductivity measurements) هیچ نوع

(neutral solution) نامیده می‌شود. وقتی اسیدی به آب اضافه شود غلظت یون هیدرونیوم افزایش یافته و تعادل بین یون‌های هیدرونیوم و هیدروکسید به صورت لحظه‌ای به هم می‌خورد. برای برقراری تعادل مجدد، قسمتی از یون‌های هیدروکسیل موجود در آب با قسمتی از یون‌های هیدرونیوم اضافه شده ترکیب شده و ایجاد ملکول‌های آب غیر یونیزه می‌کند تا حاصل ضرب غلظت دو یون 10^{-14} شود وقتی تعادل مجدداً برقرار می‌شود. غلظت‌های دو یون دیگر برابر نیستند. به عنوان مثال اگر غلظت یون هیدرونیوم $1 \times 10^{-3} N$ باشد، پس از برقراری تعادل، غلظت یون هیدروکسید 1×10^{-11} می‌باشد. با توجه به این که غلظت یون هیدرونیوم خیلی بیشتر از غلظت یون هیدروکسید است، محلول اسیدی خواهد بود. برعکس اگر یک باز به آب خالص اضافه شود تعادل بین یون هیدرونیوم و یون هیدروکسید به طور موقتی به هم خواهد خورد. قسمتی از یون‌های هیدرونیوم موجود در آب با یون‌های هیدروکسید باز اضافه شده ترکیب و ایجاد آب غیر یونیزه می‌کند و نهایتاً حاصل ضرب غلظت یون‌های هیدرونیوم و هیدروکسید 10^{-14} می‌شود. اگر غلظت یون‌های هیدروکسید 10^{-4} باشد، غلظت یون هیدرونیوم برابر 10^{-10} خواهد بود و لذا محلول بازی یا قلیایی می‌شود. با گرفتن لگاریتم از رابطه $[H_3O^+][OH^-] = 10^{-14}$ ، رابطه به صورت $pH + pOH = 14$ درمی‌آید رابطه pH با یون هیدرونیوم و یون هیدروکسید در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. از لحاظ تئوریک با توجه به جدول [۱]، در

اگرچه آب خالص، هادی ضعیف الکتروسیته است ولی آب خالص از طریق auto protolysis یونیزه می‌شود:



با توجه به تاثیر جرم می‌توان نوشت:

$$K = \frac{[H_3O^+][OH^-]}{[H_2O]^2}$$

که در این رابطه K ثابت تعادل واکنش بوده و با توجه به این که غلظت H_2O در مقابل غلظت یون‌های هیدرونیوم و هیدروکسید بسیار زیاد است می‌توان آن را ثابت در نظر گرفت و حاصل ضرب آن با K را به صورت ثابت جدید (KW) به نام حاصل ضرب یونی آب نشان داد:

$$K_w = [H_3O^+][OH^-]$$

مقدار عددی KW با تغییر دما، تغییر می‌کند و در دمای $25^\circ C$ برابر 1×10^{-14} می‌باشد. با توجه به اتوپروتولیز آب خالص در مقابل یک یون هیدرونیوم یک یون هیدروکسید ایجاد می‌کند پس باید غلظت یون هیدرونیوم برابر یون هیدروکسید باشد. در 25 درجه سانتی‌گراد غلظت هر کدام از این یون‌ها 1×10^{-7} مول در لیتر است و به این جهت مقدار عددی KW برابر 1×10^{-14} است. محلولی که در آن، غلظت یون هیدرونیوم برابر غلظت یون هیدروکسید باشد محلول خنثی

می‌گیرد. در مثال زیر روش محاسبه نشان داده شده است:

۱ - pH محلول 10^{-4} g-ion/lit چقدر است؟

$$pH = \log \frac{1}{10^{-4}} \rightarrow pH = \log 10^4 = 4$$

۲ - pH محلول 0.000036 g-ion/lit چقدر است؟

$$pH = -\log (3/6 \times 10^{-5}) \rightarrow pH = -(0.56 - 5) = 4.44$$

۲۵ درجه سانتی‌گراد غلظت یون هیدرونیوم آب خالص 10^{-7} می‌باشد. این نوع آب Conductivity water نامیده می‌شود به شرطی که از حل شدن دی‌اکسید کربن در آب به‌طور کامل جلوگیری شود. در اثر بهم زدن آب خالص در حضور دی‌اکسید کربن موجود در هوا pH آن به سرعت به $5/7$ تنزل می‌کند. این نوع آب (equilibrium water) نامیده می‌شود. pH آب مقطر که در معرض هوا قرار گرفته باشد، $5/7$ می‌باشد. در عمل محاسبه pH با توجه به غلظت یون هیدرونیوم و برعکس (محاسبه غلظت یون هیدرونیوم با توجه به pH محلول) صورت

جدول ۱ - غلظت‌های یون هیدرونیوم و یون هیدروکسید در محلول‌های با pH بین صفر تا ۱۴

	pH	Normality in terms of hydronium ion	Normality in terms of hydroxyl ion
	0	1	10^{-14}
Increasing acidity	1	10^{-1}	10^{-13}
	2	10^{-2}	10^{-12}
	3	10^{-3}	10^{-11}
	4	10^{-4}	10^{-10}
	5	10^{-5}	10^{-9}
Neutral point	6	10^{-6}	10^{-8}
	7	10^{-7}	10^{-7}
Increasing alkalinity	8	10^{-8}	10^{-6}
	9	10^{-9}	10^{-5}
	10	10^{-10}	10^{-4}
	11	10^{-11}	10^{-3}
	12	10^{-12}	10^{-2}
	13	10^{-13}	10^{-1}
	14	10^{-14}	1

داشته و بعد از آن به ترتیب راه‌های داخل وریدی عضلانی و زیرجلدی قرار دارند. اعتقاد بر این است اگر پیروژن‌های باکتریال (اگزوژن) وارد بدن شوند فاگوسیتوز لوکوسیتهی اتفاق افتاده پیروژن‌های درون‌زا تولید شده و ایجاد اثرات فیزیولوژیکی می‌کند.

پیروژن‌ها نباید در محصولات پارانترا (تزریقی) داروها وجود داشته باشند. در صورت موجود بودن مواد پیروژن در فرآورده‌های دارویی، خارج کردن آن‌ها به محصولات دارویی آسیب می‌زند و معمولاً غیرعملی است. بنابراین باید سعی شود که از وارد شدن یا تولید شدن پیروژن‌ها در مراحل مختلف ساخت فرآورده‌های دارویی اجتناب شود.

پیروژن‌ها ممکن است به صورت ارگانسیم‌های زنده یا مرده به فرآورده وارد شوند. تکنولوژی‌های امروزی از وقوع چنین آلودگی‌هایی جلوگیری می‌کنند و لذا وجود پیروژن‌ها در محصول نهایی (finished product) نشان دهنده کنترل نامناسب می‌باشد. پیروژن‌ها می‌توانند به وسیله حرارت دادن در دمای بالا از بین بروند. روشی که برای پیروژن زدایی (depyrogenation) توصیه می‌شود حرارت دادن لوازم شیشه‌ای و تجهیزات در دمای ۲۵۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ دقیقه است. همچنین گزارش شده است که گرم کردن وسایل تا دمای ۶۵۰ درجه سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه یا ۱۸۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴ ساعت باعث از بین رفتن پیروژن‌ها می‌شود. اتوکلاو کردن معمولی قادر به از بین بردن پیروژن‌ها نیست لذا گرم کردن همراه با محلول‌های قلیایی قوی یا اکسیدکننده باعث از بین رفتن پیروژن‌ها

۳ - در محلول با $pH = 4/44$ غلظت یون هیدرونیوم چقدر است؟

$$pH = \log \frac{1}{[H_3O^+]} \rightarrow 4/44 = \log \frac{1}{[H_3O^+]}$$

$$\frac{1}{[H_3O^+]} = \text{anti log } 4/44 = 28.000$$

$$[H_3O^+] = \frac{1}{28.000} = 3/6 \times 10^{-5}$$

■ پیروژن‌ها

پیروژن‌ها محصولات متابولیسم میکروارگانسیم‌ها هستند. قوی‌ترین مواد پیروژنیک (آندوتوکسین‌ها) اجزا سازنده دیوار سلولی باکتری‌های گرم منفی هستند. باکتری‌های گرم مثبت و قارچ‌ها نیز ایجاد پیروژن‌ها را می‌کنند. ولی پیروژن‌های آن‌ها ضعیف‌تر بوده و طبیعت شیمیایی متفاوت دارند. آندوتوکسین‌ها، لیپوپلی‌ساکاریدهای با وزن ملکولی بالا (۲۰۰۰۰ دالتون) می‌باشند. قسمت لیپیدی ملکول آندوتوکسین مسؤؤل فعالیت بیولوژیکی است. وقتی پیروژن‌ها در محصولات تزریقی وجود داشته باشند می‌توانند باعث تب و لرز، درد پشت دو ساق پا و احساس کلی کسالت می‌کند. ضمن این که واکنش‌های پیروژنیک به ندرت کشنده هستند ولی می‌توانند باعث ناراحتی شدید شده و در بیمارانی که بیماری آن‌ها شدید است علایمی شبیه شوک ایجاد می‌کنند که می‌تواند کشنده باشد. شدت پاسخ پیروژنیک و درجه آسیب‌رسانی آن با وضعیت بیماری شخص، قدرت پیروژن مقدار پیروژن و راه مصرف پیروژن بستگی دارد. راه مصرف داخل نخاعی بیشترین آسیب‌رسانی را

■ منابع پیروژن‌ها

(Sources of pyrogens)

با شناسایی راه‌های آلوده شدن محصولات تزریقی توسط پیروژن‌ها، کنترل آلودگی آن‌ها امکان‌پذیرتر می‌شود. بنابراین، مهم است که بدانیم که آب احتمالاً منبع اصلی آلودگی پیروژنیک می‌باشد، زیرا آب برای رشد میکروارگانیسم‌ها ضروری است. وقتی میکروارگانیسم‌ها فعالیت بکنند، پیروژن‌ها تولید خواهند شد.

بنابراین می‌توان انتظار داشت که آب خام پیروژنیک بوده و فقط در حالی که به خوبی عاری از مواد پیروژن باشد (مانند WFI) می‌تواند برای تهیه فرآورده‌ها یا شستشوی سطوح تماس با محصولات (مانند لوله‌ها، rubber closers) استفاده شود. حتی وسایلی که با چنین آبی شستشو داده شده ولی به صورت مرطوب و نامناسب در معرض محیط قرار داده شود، خطر آلودگی مجدد با پیروژن‌ها وجود خواهد داشت.

به طوری که قبلاً اشاره شد با تقطیر صحیح می‌توان آب عاری از پیروژن تهیه نمود و شرایط ذخیره‌سازی باید طوری باشد که میکروارگانیسم‌ها امکان ورود به فرآورده‌ها را نداشته و در صورت وارد شدن نیز از رشد آن‌ها جلوگیری شود.

منابع دیگر آلودگی، ظروف و تجهیزات می‌باشند. مواد پیروژنیک به طور محکم به شیشه و سایر سطوح متصل می‌شود. باقیمانده محلول‌ها در وسایل غالباً به صورت محیط کشت برای باکتری‌ها درآمده و موجب آلودگی‌های پیروژنیک بعدی می‌شود.

با توجه به این که خشک کردن باعث تخریب

می‌شود. ادعا شده است که شستشوی کامل ظروف شیشه‌ای با دترجنت، به شرطی که بعداً توسط آب عاری از پیروژن (Pyrogen-Free water) آبکشی شود، آن‌ها را عاری از پیروژن خواهد کرد. ظروف پلاستیکی و دستگاه‌ها باید در حین ساخته شدن و انبار شدن از آلوده شدن توسط پیروژن‌ها محافظت شوند، زیرا راه‌های موجود برای از بین بردن پیروژن‌ها می‌تواند مواد پلاستیکی را تحت تاثیر قرار دهد.

گزارش شده است که رزین‌های تبادل‌کننده آنیون (anion-exchange resins) و فیلترهای حاوی بار مثبت باعث خارج شدن پیروژن‌ها از آب می‌شوند. همچنین اسمز معکوس باعث حذف مواد پیروژن می‌شود.

به هر حال، قابل اعتمادترین روش برای حذف پیروژن‌ها از آب، تقطیر می‌باشد.

روش دیگر که برای خارج کردن پیروژن‌ها از محلول‌ها به کار می‌رود روش جذب سطحی (adsorption) روی مواد جاذب (adsorptive agents) می‌باشد. ولی با توجه به این که پدیده جذب سطحی نیز ممکن است باعث خارج شدن انتخابی مواد شیمیایی از محلول شود این روش کاربرد محدودی دارد. سایر روش‌های در حال استفاده برای تخریب یا حذف کردن آن‌ها شامل روش‌های استخراج انتخابی و گرم کردن محتاطانه با قلیایی‌های رقیق، اسیدهای رقیق یا عوامل اکسیدکننده ملایم می‌باشند. در هر مورد روش انتخاب شده بایستی به دقت مورد بررسی قرار گرفته و اطمینان حاصل شود که اثر سوئی روی مواد سازنده محصول ایجاد نمی‌کند.

برای تهیه محصولات تزریقی باید برای اطمینان از نداشتن مقادیر غیرقابل قبول از آندوتوکسین مورد آزمایش قرار گیرند. روند تولید برای به حداقل رساندن خطر آلودگی با میکروارگانیسم‌ها باید با احتیاط زیاد و با سرعت ممکنه انجام شود.

پیروژن‌ها نشده و آن‌ها به مدت طولانی روی وسایل باقی می‌ماند، آبکشی زیاد باعث کاهش مواد پیروژن شده و استفاده از گرمای خشک (dry-heat) به دنبال شستشو، می‌تواند وسایل آلوده را به صورت قابل استفاده درآورد. به هر حال، همه این روندها باید برای اطمینان از کارایی آن‌ها ارزیابی و تایید شوند (Validated).

یکی دیگر از منابع آلودگی، سولوت‌ها (Solutes) هستند. به عنوان مثال سازندگان مواد شیمیایی به صورت انبوه (bulk chemicals) در ضمن مراحل مختلف تهیه مثل کریستالیزه کردن، ترسیب یا شستشو ممکن است از آب پیروژنیک استفاده کنند. مواد دارویی که از فرمانتاسیون (تخمیر) مشتق می‌شوند، یقیناً به‌طور قابل توجهی پیروژنیک می‌باشند. بنابراین، همه سولوت‌های مصرف شده

منابع

1. Avis KE. Parenteral Preparations. Sci Practi Pharmacy, 2005; 2: 1524-1530.
2. Block LH. Pharmaceutical Principles and Drug Dosage Forms. Compreh Pharmacy Rev. 2004: 28-45.
3. Neibergall PJ. Ionic Solutions and Electrolytic Equilibria. Sci Pract Pharmacy. 2005; 1: 213-225.

