شیشه‌ها و صنعت داروسازی

دکتر سید حسام‌الدین تفرشی
بخش محلول‌های تزریقی انستیتو پاستور ایران

■ تاریخچه

قدیمی‌ترین نمونه‌ها از شیشه‌های ساخت دست بشر، در میان آثار تمدن‌های باستانی خاور میانه پیدا شده است. شاید قدیمی‌ترین اشیا از جنس شیشه خالص، مهره‌های مصری متعلق به ۲۵۰۰ سال پیش از میلاد باشد. شواهد دیگر حاکی از آن است که مصریان از ۳۰۰۰ سال پیش از میلاد و حتی زودتر از این به تولید شیشه پرداخته‌اند. در اور، واقع در بین‌النهرین مهره‌هایی شیشه‌ای را از زیر خاک بیرون آورده‌اند و اعتقاد بر آن است که این‌ها متعلق به ۴۵۰۰ سال پیش هستند (۱).

برای قرن‌ها و به‌ویژه ۱۰۰ سال اخیر شیشه در صنایع داروسازی و آرایشی ـ بهداشتی به‌عنوان یک ظرف بسته‌بندی به‌کار رفته است. در سال ۱۹۶۹ تقریباً ۱۴ درصد ظروف شیشه‌ای تولید شده برای صنایع داروسازی (۹/۲ درصد) و آرایشی (۵/۲ درصد) مصرف شده است. در سال ۱۹۷۱ این مقدار به ۱۱ درصد (صنایع داروسازی ۷/۳ درصد و آرایشی ۳/۵ درصد) کاهش یافت. هر چند در اواخر دهه ۱۹۸۰ مصرف شیشه کاهش داشت ولی از اوایل دهه ۱۹۹۰ بار دیگر مصرف شیشه‌ها افزایش داشته است (۲).

■ شیشه چیست؟

شیشه از اختلاط چندین ماده معدنی که به وسیله گرما یکنواخت شده‌اند، به دست می‌آید. شیشه یک ترکیب جامد نیست بلکه یک مایع سرد شده و سفت است. هیچ تضاد اساسی در این گفته وجود ندارد زیرا سفتی کیفیتی نسبی است. به جز هلیوم که مایعی بسیار روان است، تمام مایعات مقداری ناروانی دارند. اما بیشتر مایعات در دمایی که به ناروانی شیشه

می‌رسند، به حالت مایع نمی‌مانند. مایعات بسته به نوع موادشان، هر کدام در دمای خاصی «منجمد» می‌شوند و به عبارتی دیگر تغییراتی مشخص از مایع به جامد را طی می‌کنند. درست مانند زمانی که آب یخ می‌بندد. اما شیشه را که سرد می‌کنیم دستخوش چنین تغییراتی نمی‌شود بلکه بیش از پیش ناروان می‌شود تا به سفتی یک جسم جامد معمولی برسد. ناروانی شیشه آن قدر زیاد است که دیگر پدید آمدن آرایش مجدد مولکولی برای تبلور امکان‌پذیر نیست و به عبارت دیگر مایع (شیشه) آن قدر سرد شده که منجمد نمی‌شود. شیشه مایع ممکن است منجمد شود و تحت شرایطی متبلور شده و به‌صورت یک جسم کاملاً جامد درآید ولی در این حالت محصول به‌دست آمده دیگر شیشه نیست. در دمای اتاق تبلور شیشه صورت نمی‌گیرد زیرا جسم در این حالت آن قدر سرد شده که متبلور نمی‌شود (هر چند این گفته باورنکردنی می‌نماید). دمایی که در آن تبلور شیشه بسیار محتمل است، درست در مرز دمای ذوب قرار دارد. چنین دمایی برای شیشه معمولی ۱,۰۰۰ درجه سانتی‌گراد است (۱).

■ ترکیب شیشه

ترکیب اصلی شیشه دی‌اکسید سیلیسیم (SiO_2) است. شیشه‌هایی که از جنس دی‌اکسید سیلیسیم خالص هستند به «کوارتز گداخته» یا «سیلیس گداخته» مشهورند. دمای نرم شدن این نوع شیشه آن قدر بالا است که در موارد معمولی نمی‌توان از آن استفاده کرد. SiO_2 در دمای لازم برای ذوب دانه‌های کوارتز (حدود ۱۷۰۰ درجه سانتی‌گراد) کاملاً ناروان است و پیش از رسیدن به دمای ۱۳۰۰ درجه سانتی‌گراد، ناروانی آن به مرز 10^{12} پواز می‌رسد و جسم در این حالت آن قدر سفت است که نمی‌توان آن را به‌وسیله باد کردن یا قالب‌گیری شکل داد (در کارخانه موقعی روی شیشه کار می‌کنند که ناروانی آن به 10^3 تا 10^6 پواز رسیده باشد). اما افزودن پاره‌ای از اکسیدهای فلزی مانند سودا (اکسید سدیم یا Na_2O) ناروانی دی‌اکسید سیلیسیم مایع (و دمایی که برای ذوب مواد تشکیل دهنده آن لازم است) را به مقداری پایین می‌آورد که در عمل بشود از آن استفاده کرد (حدود ۸۰۰ درجه سانتی‌گراد). شیشه‌ای که به این ترتیب به‌دست می‌آید محلول در آب است. اگر یک ماده پایدار کننده مانند سنگ آهک (کربنات کلسیم یا $CaCO_3$) به مخلوط فوق اضافه شود، شیشه غیرقابل حل در آب به‌دست می‌آید. در عمل دمای لازم برای شیشه‌های تجاری با ترکیب سودا، آهک و سیلیس فقط ۶۰۰ تا ۷۰۰ درجه سانتی‌گراد است (۱ و ۲).

در اینجا برای آشنایی بیشتر با ترکیب شیشه‌ها، ترکیب شیشه نوع I آورده می‌شود (البته در بخش‌های بعدی همین مقاله به انواع شیشه‌ها اشاره خواهیم کرد).

- □ دی‌اکسید سیلیسیم (SiO_2) ۶۶ تا ۷۲ درصد
- □ اکسید آلومینیوم (Al_2O_3) ۴ تا ۱۰ درصد
- □ اکسید سدیم (Na_2O) و اکسید پتاسیم (K_2O) ۷ تا ۱۰ درصد
- □ اکسید بر (B_2O_3) ۹ تا ۱۱ درصد
- □ اکسید کلسیم (CaO) ۱ تا ۵ درصد
- □ اکسید باریم (BaO) صفر تا ۰/۳ درصد

□ و مقادیر احتمالی و بسیار جزیی از اکسیدهای منیزیم، آهن و تیتانیم (۲).

البته حداقل یک شیشه تک عنصری (شیشه‌ای که از یک عنصر تشکیل شده و نه از یک جنس مرکب) را می‌شناسیم. گوگرد مایع را چنانچه خیلی سرد کنیم، در دمای اتاق به صورت «شیشه‌ای» لاستیکی و قابل کشش درخواهد آمد. اما این شیشه فقط تا حد متوسطی از ثبات برخوردار است و نسبتاً زود از حالت شیشه‌ای خارج می‌شود.

علاوه بر سیلیسیم، تعدادی از عناصر وجود دارند که اکسیدها، سولفیدها، تلوریدها و سلنیدهایشان، شیشه‌های غیرآلی را می‌سازند. برای مثال می‌توان از بُر، ژرمانیوم، فسفر، وانادیوم، ارسنیک و زیرکونیم نام برد. بعد از این‌ها نوبت به تیتانیوم، روی، قلع، آلومینیوم، توریوم، برلیوم و کادمیوم می‌رسد (۱).

■ ویژگی شیشه‌ها

شیشه‌ها را از جنبه‌های مختلفی مورد بررسی قرار می‌دهند که در اینجا می‌توان به شفافیت، انکسارنور، تجزیه نور، پایداری شیمیایی، خواص حرارتی و خواص الکتریکی اشاره نمود. با توجه به اهمیت از بین این موارد به پایداری شیمیایی شیشه‌ها اشاره می‌گردد.

شیشه‌های از جنس سیلیس خالص، نسبت به آب و اغلب اسیدها آسیب ناپذیرند. البته اغلب اسیدها و نه همه اسیدها. اما اسیدهایی نیز هستند که به این شیشه‌ها آسیب می‌رسانند به ویژه اسید هیدروفلوریک و در دمای بالا اسید فسفریک. اما سیلیس خالص نسبت به محلول‌های قلیایی آسیب پذیر است. بنابراین شیشه‌های معمولی (با ترکیب سودا ـ آهک ـ سیلیس یا همان شیشه‌های سودالایم)، جوانه‌هایی از نابودی شیمیایی را در درون خود دارند. یا مثلاً شیشه‌های سودا ـ سیلیس در آب کاملاً محلول هستند و از این نوع شیشه در موارد بسیار محدودی استفاده می‌شود. این شیشه‌ها موقعی که در معرض آب قرار می‌گیرند، آب یون‌های سطح آن را حل می‌کند و هیدروکسید سدیم (قلیایی) را به وجود می‌آورد. هیدروکسید سدیم نیز به نوبه خود به سطح شیشه آسیب می‌رساند. به همین طریق سطح شیشه‌ای که ساخته شده است آسیب می‌بیند.

با این وجود با انتخاب مواد مناسب، می‌توان شیشه‌هایی با مقاومت شیمیایی بسیار زیاد ساخت. استفاده از اکسیدهای بُر و آلومینیوم به جای سودا و آهک به منظور ایجاد مقاومت در برابر قلیا، کاملاً با موفقیت همراه بوده است. از این شیشه‌های «آلومینوبروسیلیکات» در موارد دقیق و حساس مانند ساخت ظروف آزمایشگاهی، صنعتی و بسته‌بندی مواد دارویی استفاده می‌شود. مقاومت شیمیایی شیشه با افزایش دما کاهش می‌یابد. همچنین باید ذکر کرد که درصد این اکسیدهای فلزی در ترکیب شیشه بسیار مهم است. برای مثال در شیشه‌های بروسیلیکات با مقادیر بالای اکسید بر (بیش از ۱۲ درصد) مقاومت شیمیایی کاهش می‌یابد (۱ و ۲).

در پایداری شیمیایی باید به خصوصیات شیمیایی محلول مورد استفاده نیز دقت نمود. اگر فرآورده‌ای به حضور یون خاصی حساس

است این موضوع را در انتخاب نوع شیشه باید مد نظر دارد. برای مثال فرآورده های حاوی یون سولفات ممکن است در شیشه های حاوی یون کلسیم و باریم رسوب ایجاد کند. در اینجا باید از به کار بردن شیشه هایی که حاوی اکسیدهای کلسیم و باریم است اجتناب نمود (۳).

■ عواملی که روی پایداری شیمیایی شیشه ها تاثیر دارند

□ ترکیب شیمیایی شیشه
□ خواص شیمیایی محلول و دمای آن
□ زمان تماس محلول با شیشه
□ شرایط نگهداری شیشه

■ رنگ در شیشه ها

شیشه های اولیه به دلیل وجود آهن رنگ سبز جزیی داشتند ولی امروزه شیشه هایی بی رنگ با استفاده از ترکیب های رنگ بر مانند اکسید سلنیم تولید می شوند. اگر تولید شیشه های رنگی مد نظر باشد می توان از ترکیب های زیر استفاده نمود:

□ شیشه های کهربایی (amber)

با افزودن کربن، گوگرد، دی‌اکسید آهن یا منگنز. در این نوع شیشه ها رنگ از زرد کم رنگ تا قهوه‌ای متمایل به قرمز تیره فرق می کند.

□ زرد

ترکیب های کادمیوم و گوگرد

□ آبی

اکسید کبالت و گاهی اکسید مس

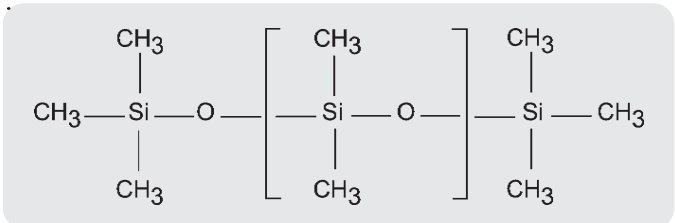
□ سبز

اکسید آهن، دی‌اکسید منگنز و دی‌اکسید کروم

فرآورده های حساس به نور باید در شیشه های کهربایی بسته بندی شوند. شیشه های کهربایی طوری فرموله شده‌اند که اشعه ماورای بنفش را از طیف الکترومغناطیسی جذب کنند (۲ و ۳).

■ سیلیکونیزه کردن شیشه ها

برای آن که تمام محتوای مایع یک شیشه از آن خارج شود، شیشه ها را با ترکیبات سیلیکون مجاور می کنند و بدین ترتیب یک ورقه نازک از ترکیبات سیلیکون روی جدار شیشه قرار می گیرد. در داخل چنین شیشه هایی اگر محلول بریزند در اثر کج کردن یا کشیدن به کمک سرنگ، تمام محتوای آن خارج می شود. مشتقات سیلیکون ترکیباتی از سیلیسیم هستند که در فرمول آن ها اکسیژن و گروه آلی از قبیل متیل و فنیل به اتم سیلیسیم چسبیده است و فرمول عمومی آن ها به قرار زیر است:



با عوض کردن پایه و گروه آلی در سیلیکون‌ها تعداد زیادی ترکیب از این قبیل به دست می‌آید که به عنوان لوبریفیان، دافع آب و غیره به کار می‌روند و دارای کاربردهای زیادی هستند. میان ترکیبات سیلیکون انواع و اقسام به اشکال فیزیکی مختلف از قبیل مایع شفاف، مایع ناروان، نیمه جامد و جامد یافت می‌شود. ناروانی این ترکیبات از ۶۵ درصد تا ۱,۰۰۰,۰۰۰ سانتی‌استوک متغیر است و اجسامی بدون بو، بدون طعم و از نظر شیمیایی خنثی هستند. این ترکیبات به علت پایین آوردن فشار سطحی دارای خواص مختلف و زیادی هستند و از این نظر در صنایع مختلف بسیار مورد توجه می‌باشند.

سیلیکون‌ها علاوه بر موارد استعمال فوق در پمادها به عنوان دافع آب و ضد کف، در امولسیون‌ها، در ساختمان شیشه‌ها و اسباب‌های اندازه‌گیری مایعات مانند بورت‌ها، پی‌پت‌ها و آمپول به کار می‌رود. برای جلوگیری از اشتباه مقدار مایع مصرفی در بورت‌ها و جلوگیری از جمع شدن قطرات آب در جدار بورت‌ها، معمولاً آن‌ها را سیلیکونیزه می‌کنند. ورقه نازک سیلیکون جدار شیشه‌ها از بین نمی‌رود و برای همیشه می‌توان آن‌ها را به همین منظور به کار برد مگر این که در مجاورت اسید کرومیک با این شیشه‌ها و مجاورت مداوم ترکیبات قلیایی گرم و غلیظ ورقه نازک سیلیکون زایل شود.

برای سیلیکونیزه کردن شیشه‌ها معمولاً آن‌ها را با محلول ۲ درصد یک ترکیب سیلیکون (مانند دی‌متیل دی‌کلروسیلان در تتراکلرید کربن) مجاور می‌کنند. برای این کار آن‌ها را قبلاً تمیز و عاری از مواد چربی کرده و آن گاه با محلول سیلیکون مرطوب می‌نمایند؛ تتراکلرید کربن تبخیر می‌شود و یک ورقه از سیلیکون روی شیشه باقی می‌ماند. شستن شیشه پس از این کار ضرورت دارد تا بدین وسیله مقدار کم اسید کلریدریکی که در سطح شیشه تشکیل شده برداشته شود (۴).

■ انواع شیشه‌ها در صنایع داروسازی

فارماکوپه ایالات متحده ظروف شیشه‌ای را بر اساس پایداری شیمیایی به ۴ نوع I، II، III و NP (Non–Parenteral) طبقه‌بندی می‌کند. شیشه نوع I پایدارترین شیشه و شیشه NP کمترین پایداری شیمیایی را دارد. فارماکوپه بریتانیا شیشه NP را نوع IV می‌نامد (۳، ۵، ۶).

■ شیشه نوع I

شیشه نوع I، پایدارترین شیشه از نظر شیمیایی و از جنس بر و سیلیکات است. از این شیشه‌ها برای بسته‌بندی فرآورده‌های تزریقی و غیرتزریقی استفاده می‌شود. شیشه‌های نوع I برای بسته‌بندی محلول‌های اسیدی، خنثی و قلیایی به کار می‌روند (۳). شیشه‌های تیپ I زمانی برای محلول‌های قلیایی به کار می‌روند که مطالعات پایداری مناسب بودن آن را نشان داده باشد (۵).

■ شیشه‌های نوع II

شیشه‌های نوع II، از جنس سودالایم هستند

و جدار داخلی آن‌ها با ترکیبات گوگرد برای خنثی کردن لایه قلیایی سطحی آن مجاور شده است. این خنثی‌سازی باعث افزایش پایداری شیمیایی و کاهش مهاجرت یون[1]ها از شیشه به داخل محلول می‌گردد (۳).

از ترکیبات گوگرد که به این منظور به‌کار می‌روند می‌توان به سولفات آمونیم و دی‌اکسید گوگرد اشاره کرد. حدس زده می‌شود فرآیند خنثی سازی با سولفات آمونیم مقاومت شیمیایی بهتری از دی‌اکسید گوگرد ایجاد می‌کند. در روش سولفات آمونیم یک قطعه از آن را در شیشه مورد نظر قبل از عبور از تونل گرما می‌اندازند، سپس سولفات آمونیم تصعید می‌شود و جدار داخلی شیشه را می‌پوشاند.

در همه روش‌های خنثی‌سازی جدار شیشه تیپ II، یک لایه از سولفات سدیم که محلول در آب است روی جدار داخلی شیشه تشکیل می‌گردد. تمام شیشه‌های تیپ II باید قبل از استفاده به منظور برداشتن لایه سولفات سدیم شسته شوند (۲).

مقاومت شیمیایی شیشه‌های نوع II کمتر از نوع I و بیشتر از نوع III است. شیشه‌های نوع II برای محلول‌های اسیدی و خنثی (pH محلول در طول مدت نگهداری باید زیر ۷ باقی بماند) مناسب هستند (۳ و ۶).

■ شیشه‌های نوع III

شیشه‌های نوع III از جنس سودالایم هستند (بدون خنثی‌سازی لایه قلیایی داخل شیشه). این شیشه‌ها برای پودرهای خشک یا بافردار که به محیط قلیایی حساس نیستند به‌کار می‌روند. شیشه‌های نوع III برای فرآورده‌هایی که با اتوکلاو استریل می‌شوند مناسب نیستند، زیرا فرآیند اتوکلاو روند تخریب شیشه را تسریع می‌کند و مقاومت شیمیایی آن را بسیار کم می‌کند. استریلیزاسیون با گرمای خشک (Dry Heat) برای شیشه‌های نوع III مشکلی ایجاد نمی‌کند (۳). شیشه‌های نوع III برای بسته‌بندی فرآورده‌های آبی تزریقی مناسب نیستند (۵).

■ شیشه‌های نوع NP

شیشه‌های NP، شیشه‌هایی از جنس سودالایم و با مصرف عمومی هستند. این شیشه‌ها برای فرآورده‌های غیر تزریقی استفاده می‌شوند. این شیشه‌ها برای بسته‌بندی کپسول‌ها، قرص‌ها و فرآورده‌های جلدی به‌کار می‌روند. شیشه‌های نوع III را می‌توان به جای شیشه‌های NP به‌کار برد (۳ و ۵).

به جز شیشه‌های نوع I، بقیه شیشه‌ها دو بار قابل استفاده نیستند (۶). البته این موضوع استثناهایی نیز دارد. برای مثال محلول‌های سدیم بی‌کربنات تزریقی نباید در شیشه‌های نوع I دست دوم پر شوند (۵).

■ کنترل کیفیت شیشه‌های دارویی

برابر فارماکوپه ایالات متحده و بریتانیا برای بررسی مقاومت شیمیایی شیشه‌های دارویی از دو روش زیر استفاده می‌شود:

۱ـ آزمایش Powdered Glass که روی پودر

شیشه انجام می‌شود.

۲ ـ آزمایش Water Attack که روی شیشه دست نخورده انجام می‌شود.

فارماکوپه ایالات متحده روش اول را برای شیشه‌های نوع I، III و NP و روش دوم را برای شیشه‌های نوع II توصیه می‌کند. روش انجام این آزمایش‌ها در فارماکوپه‌ها به طور دقیق آمده است.

برای شیشه‌های دارویی، آزمایش‌های دیگری مانند اندازه‌گیری ارسنیک و کلر و آزمایش عبور نور (برای ظروفی که باید به عبور نور مقاوم باشند) در نظر گرفته شده است (۵ و ۶).

■ عیب و نقص در شیشه‌ها

شیشه‌ها هم مانند هر فرآورده دیگر ممکن است در زمان تولید دچار عیب و نقص‌هایی شوند. این عیوب و نواقص را به سه گروه بحرانی، مهم و جزیی تقسیم می‌کنند. هر شرکت مصرف کننده شیشه‌ها بر اساس سیاست گذاری کیفیت می‌تواند سطح قابل قبول کیفیت (Acceptable Quality Level) تعریف کند و درصد خاصی را برای عیوب فوق در نظر بگیرد. البته عیوب بحرانی اصلاً نباید وجود داشته باشند. برخی منابع عیوب مهم را حداکثر ۲/۵ درصد و عیوب جزیی را حداکثر ۶/۵ درصد قابل قبول می‌دانند. بررسی این عیوب به اصطلاح شناسی و تجربه و مهارت کافی در این زمینه احتیاج دارد.

زیرنویس

۱. اولین یونی که از سطح شیشه جدا شده و وارد محلول می‌شود، یون سدیم است (هر چند همه عناصر شیشه می‌توانند وارد محلول شوند). بنابراین افزایش pH محلول‌ها در شیشه غیرمعمول نیست. روند ورود عناصر از شیشه به داخل محلول با افزایش دما تسریع می‌گردد.

منابع

۱. رمضانی، محمد (مترجم)؛ صنعت شیشه، چاپ اول، انتشارات میر (گوتمبرگ)، تهران، ۱۳۷۷.

2. Dean, D.A.; Glass Containers, in: 'Pharmaceutical Packaging Technology' (Dean, D.A.; Evans, E.R.; Hall, I.H.; edts), Taylor & Francis, UK, pp: 210-263, 2000.

3. http://www.wheatonsci.com/html/Glass Containers. html. 1 June 2003.

۴. رفیع‌زاده، محمود؛ داروسازی صنعتی (محلول‌های تزریقی)، چاپ اول، انتشارات دانشگاه تهران، تهران، ص ص: ۲۲۷ ـ ۲۲۵، ۱۳۵۱.

5. The United States Pharmacopeia 25, pp: 1999-2001.

6. British Pharmacopoeia 2000, pp: A311-A314.