

# کنترل کیفیت در اینها لرها

الهام نصری

بخش تحقیقات شرکت داروسازی جابر ابن حیان

## ■ مقدمه

داروسازی و داروشناسی دانشی است بسیار کهن که از روزگاران بسیار دور یعنی از زمانی که بشر بیماری را شناخت، اندیشه و ذهن دانشمندان و محققان را به خود مشغول کرده است. از همان دیرباز برای آسایش بشر و رضایت مصرف‌کنندگان راه‌درازی پیموده شده و گام‌های بزرگی برداشته شده است. دارو را نباید فقط یک کالای تجاری تلقی نموده و انواع و درجه‌بندی‌های مختلفی برای آن در نظر گرفت. برای رسیدن به این خواسته دانشمندان و محققان همه تلاش خود را به کار گرفته‌اند تا بتوانند داروهایی بی‌ضرر و با حداقل

عوارض ناخواسته فراهم آورند که هم درمان‌کننده باشند و هم اعتماد مصرف‌کننده را جلب نمایند. جایگاه والا و مستقل بخش کنترل در کارخانه‌های معتبر داروسازی و مسؤولیت متعدد آن و اهمیت تعلیم بخش‌های عملی و نظری روش‌های کنترل داروها و انواع آزمایش‌های شیمیایی، فیزیکی میکروبیولوژی و سم‌شناسی گویای ارزش وجودی بخش کنترل دارو می‌باشد. در دهه اخیر دیگر صرف ادعای دارا بودن کیفیت عالی محصول دارویی نمی‌تواند به تنهایی مورد قبول واقع گشته بلکه باید فرآورده‌های تولید شده در هر کارخانه داروسازی به‌صورت دقیق و کامل تحت آزمایش‌های متعدد

قرار گرفته و بدین وسیله از دارا بودن کیفیت عالی آن اطمینان حاصل شود تا بتوان آن‌ها را برای توزیع آزاد نموده و با اطمینان کامل از کیفیت عالی در اختیار مصرف‌کننده قرار داد.

با توجه به نوع فرمولاسیون، مواد متشکله جهت ساخت کامل یک اینهالر شامل ماده یا مواد موثره (Active ingredient)، مواد جانبی (سورفکتانت Surfactant agent، انواع پروپیلانت‌ها، ...) می‌باشند. برای انجام آزمون مربوط به محصول نهایی (Finished product)، ابتدا آنالیز ماده موثره و مواد جانبی صورت گرفته و بعد از تایید نهایی آن‌ها، مراحل ساخت انجام می‌گیرد. تمامی آزمون‌های فیزیکی، شیمیایی و میکروبی مطابق استانداردهای فارماکوپه و منابع Inhouse انجام می‌گیرد.

□ **آزمون‌های فیزیکی**  
 ۱ - شکل ظاهری (Appearance)  
 محتویات داخل کن غالباً به صورت سوسپانسیون شیرین رنگ بوده و عاری از هرگونه ذرات خارجی می‌باشد.

۲ - وزن محتویات یک کن (Net weight)  
 وزن محتویات کن‌های پر شده، با توجه به حجم و فرمولاسیون اینهالرهای مختلف متفاوت می‌باشد.

۳ - وزن کن پر شده  
 (Weight of individual container)  
 وزن کن‌های پر شده، با توجه به حجم و فرمولاسیون اینهالرهای مختلف متفاوت می‌باشد (۱).

۴ - وزن برون ده والو در هر پاف  
 (Average weight of metered dose)  
 این مقدار از اختلاف وزن یک کن، قبل و بعد از زدن تعدادی پاف، به دست آمده و برحسب میلی‌گرم گزارش می‌شود (۱).

با توجه به نوع فرمولاسیون، مواد متشکله جهت ساخت کامل یک اینهالر شامل ماده یا مواد موثره (Active ingredient)، مواد جانبی (سورفکتانت Surfactant agent، انواع پروپیلانت‌ها، ...) می‌باشند. برای انجام آزمون مربوط به محصول نهایی (Finished product)، ابتدا آنالیز ماده موثره و مواد جانبی صورت گرفته و بعد از تایید نهایی آن‌ها، مراحل ساخت انجام می‌گیرد. تمامی آزمون‌های فیزیکی، شیمیایی و میکروبی مطابق استانداردهای فارماکوپه و منابع Inhouse انجام می‌گیرد.

■ **آزمون‌های ماده اولیه، انواع پروپیلانت‌ها**  
 ۱ - **آزمون‌های مربوط به ماده موثره**  
 این آزمون‌ها شامل خصوصیات ظاهری ماده که شامل حلالیت (solubility)، رنگ (color) و شکل ظاهری نمونه می‌باشد، مورد بررسی قرار می‌گیرد. آزمون‌های مربوط به شناسایی (Identification)، چرخش نوری ویژه (specific optical rotation)، مواد وابسته (related substances)، درصد آب (water) تعیین مقدار (assay)، حلال‌های باقیمانده (residual solvent)، فلزات سنگین (heavy metals)، اندازه‌گیری ذرات به وسیله تفرق نور لیزر (particle size by lazer light diffraction) و اندازه‌گیری ذرات به وسیله میکروسکوپ

۵- تعداد پاف‌های موجود در یک کن  
(Number of delivered dose)

این تعداد مطابق استاندارد داخلی برای هر محصول متفاوت می‌باشد.

۶- آزمون فشار (pressure test)

فشار داخلی کن، با دستگاه فشارسنج کالیبره شده اندازه‌گیری می‌شود. فشار مورد نظر در اینهال‌های حاوی پروپیلانت CFC معمولاً بین ۷۵psi - ۵۰ می‌باشد.

۷- بررسی میزان نشتی (leakage test)

این آزمون روی ۱۲ کن انجام شده و میزان نشتی آن‌ها به مدت دو هفته بررسی می‌گردد. میزان نشتی از ۳/۵ درصد وزن خالص پر شده در سال نباید بیشتر باشد و یا نشتی هیچ یک از کن‌ها نباید بیشتر از ۵ درصد وزن خالص پر شده در سال باشد (۱).

۸- ارزیابی اندازه‌ی ذرات خارجی

(particulate matter)

ابتدا کلیه وسایل مورد نیاز باید به زیر لامینار ایرفلو منتقل شود و تمامی قسمت‌ها را با آب و متانول فیلتر شده شستشو داده و توسط گاز نیتروژن خشک شود. بعد صافی را روی دستگاه فیلتراسیون سوار کرده و باید توجه داشت که سطح صافی عاری از هرگونه ذرات خاری باشد. سپس کن مورد نظر را خوب تکان داده و ۵۰ پاف از آن خارج کرده و پاف‌های ۲۰، ۴۰، ۵۰ را داخل ظرف جمع کرده و با ۱۰ میلی‌لیتر از حلالی که شامل مخلوطی از نفت سبک (نقطه جوش ۶۰-۴۰ درجه سانتی‌گراد) و اتانول ۹۵ درصد و آب می‌باشد شستشو داده و از فیلتر عبور می‌دهند. فیلتر را

خشک کرده و زیر میکروسکوپ با بزرگ‌نمایی ۴۰ بررسی می‌نمایند. در این آزمون تعداد ذراتی که اندازه آن‌ها بزرگتر از ۱۰۰ میکرون است، نباید بیشتر از ۵۰ عدد باشد (۱).

۹- ارزیابی اندازه ذرات با استفاده از میکروسکوپ

ابتدا یک کن را به شدت تکان داده و یک پاف به‌طور عمود از فاصله‌ی ۵ سانتی‌متری به یک لام خشک و تمیز اسپری می‌کنند. یک میلی‌لیتر تتراکلرید کربن را از نزدیکترین نقطه‌ای که اسپری به آن برخورد کرده اضافه کرده و بعد از پخش شدن مواد روی سطح لام و خشک شدن کامل لام، آن را زیر میکروسکوپ با بزرگ‌نمایی ۴۰ بررسی می‌نمایند. در این آزمون ۹۵ درصد اندازه ذرات موجود در کن باید از ۲/۵ میکرون کمتر بوده و ۵ درصد باقیمانده‌ی آن‌ها بین ۲/۵ تا ۵ میکرون باشد (۱).

۱۰- ارزیابی اندازه‌ی ذرات با استفاده از لیزر

(particle size by laser)

در این آزمون قطر ذرات توسط تکنولوژی تفرق نور لیزر اندازه‌گیری می‌شود (۱).

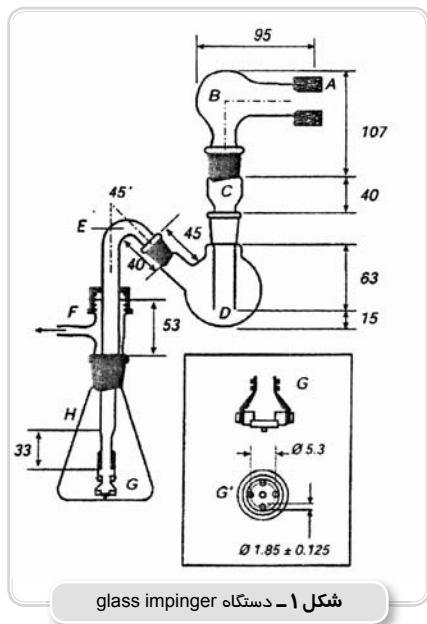
#### □ آزمون‌های شیمیایی

۱- تعیین مقدار آب (water content):

مقدار آب برای اینهال‌ها به روش کولومتری اندازه‌گیری می‌شود که در این روش مقدار آب موجود در هر اینهالر نباید از ۷۵ppm بیشتر باشد (۱).

۲- شناسایی ماده موثره (Identification):

که در این روش، ماده موثره از طریق طیف‌های



آزمون روی همان کنی که در قسمت assay/puff استفاده شده است، انجام می‌شود. جهت انجام این آزمون ابتدا دستگاه (شکل ۱) مطابق روش زیر سوار می‌گردد (۲).

#### ■ روش سوار کردن دستگاه

قسمت‌های B تا H توسط اتصالات مربوط روی هم سوار می‌شوند. برای تنظیم جریان هوا، قسمت F با یک رابط شیشه‌ای و یک لوله PVC به پمپ خلا و قسمت A با یک قطعه شیشه‌ای مربوط به آن قسمت و لوله PVC، بلندتر به دستگاه فلومتر وصل می‌گردد. البته قبل از اتصالات قطعات به یکدیگر مطابق با دستورالعمل منوگراف مربوط، در محفظه بالایی D و محفظه پایینی H مقدار معینی

دستگاه IR، یا کروماتوگرام‌های موجود در روش آنالیز با دستگاه HPLC به دست می‌آید.

#### ۳ - ترکیبات وابسته

(Related substances)

در این روش بسته به نوع اینهالر، آزمون‌ها به روش‌های TLC, HPTLC و یا HPLC انجام می‌گیرد که مقدار مجاز آن در فارماکوپه یا طبق روش کارخانه سازنده عنوان می‌گردد. ناخالصی‌ها به شکل جز به جز و در نهایت به شکل کل گزارش می‌گردد (۲).

۴ - تعیین مقدار ماده موثره در هر دوز مصرفی (assay/puff)

این آزمون معمولاً روی ۱۰ تا ۴۰ پاف اندازه‌گیری می‌شود و مقدار مجاز آن در هر محصول با توجه به نوع فرمولاسیون و ... متفاوت می‌باشد. البته، برای به دست آوردن مقدار ماده موثره بر حسب میکروگرم ( $\mu\text{g}$ ) مقدار به دست آمده از ماده موثره باقی مانده روی اکچواتور کم کرده و در اصل مقدار ماده‌ای که به دستگاه تنفسی می‌رسد محاسبه می‌شود (۲).

۵ - تعیین مقدار ماده موثره در هر کن

(assay/can)

این آزمون روی یک کن انجام می‌شود. که برای انجام آزمون، کن را در سرمای  $20^{\circ}\text{C}$  قرار داده و با سوراخ کردن نقطه‌ای از کن پروپلانت موجود خارج شده سپس در حلال مربوط حل کرده و تعیین مقدار می‌شود (۱).

۶ - (Deposition of the emitted dose)

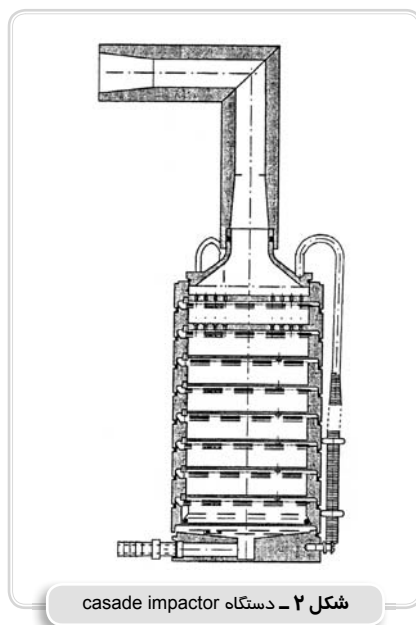
این آزمون جهت تعیین مقدار موثره که به قسمت تحتانی دستگاه تنفس می‌رسد، انجام می‌گیرد. این

این دستگاه شامل چند stage فلزی از جنس stainless steel می‌باشد که روی هر stage، یک صفحه فلزی صیقلی قرار می‌گیرد (۲).

■ روش سوار کردن دستگاه

قبل از سوار کردن قطعات پایینی، از تمیزی آنها اطمینان حاصل نموده و نباید قطعات با چربی دست آلوده کردند.

سوار کردن دستگاه با قرار دادن یک oring روی لبه پایه شروع شده و آن‌گاه به ترتیب از stage 0 تا stage 1, 2 filter صفحات روی هم قرار می‌گیرند. صفحات روی stage 0 سوراخ بزرگی دارند و روی stage 0 فلزی قرار نگرفته و قسمت Induction port روی stage 0 قرار دارد.



حلال موردنظر را اضافه می‌کنند. قسمت G یا jet spacer باید در تماس با قسمت زیری محفظه H باشد و محفظه پایینی H و اجزای تشکیل‌دهنده باید به‌طور عمودی قرار داده شوند.

■ روش استفاده از دستگاه

پس از اطمینان از اتصال قطعات دستگاه به یکدیگر، پمپ خلا را روشن کرده، آن‌گاه سرعت تقریبی جریان که برحسب Lit/min می‌باشد، روی صفحه نمایشگر فلومتر ظاهر می‌گردد و سرعت جریان باید حدود ۶۰ lit/min باشد سپس دستگاه خاموش می‌گردد و قسمت دهانی از فلومتر دیجیتالی جدا شده و به جای آن آداپتور دهانی قرار می‌گیرد. آن‌گاه مطابق روش تعداد مشخصی پاف، در حالی که دستگاه روشن است، به آن وارد می‌شود. باید حتماً در فاصله بین دو پاف، حداقل ۵ ثانیه کن تکان داده شود. بعد از اتمام پاف زدن، پمپ دستگاه را خاموش کرده و قطعات Lower, Upper, Actuator به‌طور جداگانه شستشو داده می‌شوند و با استفاده از روش آنالیز مشخص شده در منوگراف مقدار ماده دارویی در این محلول تعیین می‌گردد. سپس مقدار ماده موثره دارویی جمع‌آوری شده در محفظه پایینی به ازای هر پاف محاسبه گردیده و نتیجه به شکل درصد گزارش می‌شود.

۷ - (fine particle dose)

این آزمون جهت تعیین مقدار دارویی با اندازه ذره‌ای متفاوت که به قسمت‌های مختلف دستگاه تنفسی می‌رسد، انجام می‌گیرد (شکل ۲).

جهت انجام این آزمایش از دستگاه cascade impactor استفاده می‌شود.

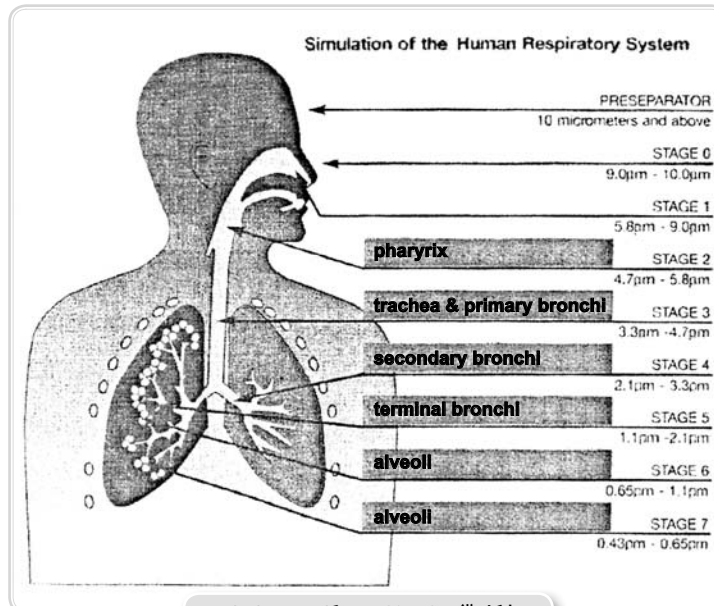
همراه با صفحه رویی آنها با حلال مناسب به طور جداگانه شستشو می شود. با استفاده از روش فوق و با توجه به منوگراف اختصاصی دارو، مقدار ماده موثره دارویی جمع شده در هر قسمت تعیین مقدار می گردد (شکل ۳).

۸- یکنواختی پاف های زده شده در هر کن (uniformity of delivered dose)

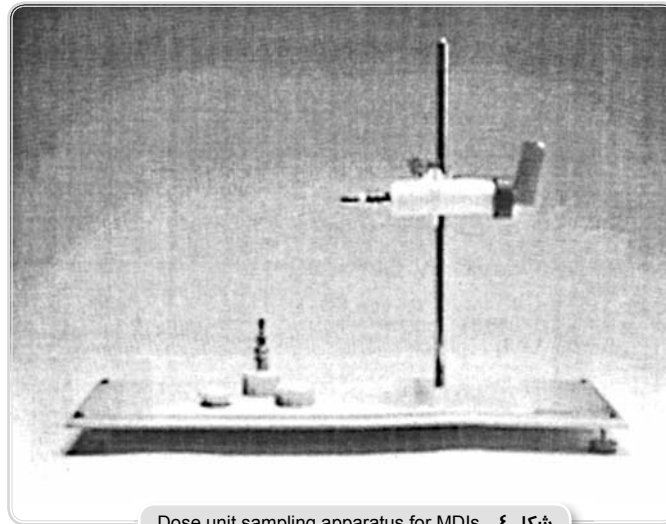
این آزمون توسط دستگاه Dose unit sampling انجام می گیرد (شکل ۴). این دستگاه شامل یک فیلتر مشبک از جنس استیل و یک لوله جمع آوری و درپوش های انتهایی لوله جمع آوری و درپوش برای استفاده با فلومتر می باشد (درپوش های انتهایی و درپوش فلومتر داری و اشری برای آب بندی بهتر می باشد) (۲).

■ روش استفاده کردن از دستگاه

پمپ خلا به دهانه خروجی دستگاه که در قسمت پایین قرار دارد وصل شده و فلومتر از قسمت دهانی به دستگاه اتصال داده می شود. آن گاه پمپ خلا روشن شده و جریان (Flow) حدود ۲۸/۵ تنظیم می گردد. پس از تنظیم، پمپ خلا را خاموش کرده و آداپتور دهانی مخصوص را جهت پاف زدن به قسمت Induction port وصل کرده و کن را به آداپتور دهانی متصل نموده، پمپ را مجدداً روشن کرده و تعداد پاف های مشخصی مطابق منوگراف به دستگاه زده می شود. شکل زیر اندازه ذرات را در چند stage مختلف نشان می دهد. بعد از اتمام پاف زدن دستگاه خاموش شده و چند stage مختلف



شکل ۳ - طرح کلی دستگاه تنفسی انسان



شکل ۴ - Dose unit sampling apparatus for MDIs

وسط و انتهای هر کن را به ترتیب ۳، ۴ و ۳ پاف زده و آن‌ها را جداگانه با حلال مناسب شستشو داده و سپس برای تعیین مقدار، آنالیز صورت می‌گیرد.

#### ■ سخن آخر

شرکت‌های داروسازی خود را متعهد می‌دانند تا تمامی تلاش‌های لازم را در جهت ایفای نقش خود در راستای ارتقای سلامت جامعه به وسیله تامین به موقع داروی مورد نیاز بیماران با بالاترین کیفیت و اثربخشی ایده‌آل به کار گیرند. آن چه در هر شرکت داروسازی در اوج اهمیت قرار دارد، ایجاد کیفیت مطلوب، توجه به ارزش‌های متعالی، نوآوری، استفاده از توانمندی کارکنان مدیریت کیفیت و مسئولیت اجتماعی می‌باشد.

#### منابع

1. According to Inhouse Standard (Cipla).
2. BP 2009.

■ روش استفاده از دستگاه قسمت collection tube و فیلتر به پمپ خلا وصل می‌گردد و میزان جریان هوا توسط فلومتر دیجیتالی با سرعتی در حدود  $28/5 \text{ L/min}$  تنظیم می‌شود. کن را به اکچواتور متصل کرده، مدت ۳۰ ثانیه به شدت تکان داده می‌شود و بلافاصله یک پاف به داخل دستگاه waste shot collector اسپری می‌گردد. مجدداً کن را به مدت ۵ ثانیه تکان داده و دوباره یک پاف دیگر به داخل waste shot collector اسپری می‌شود.

پس از تکان دادن کن، قسمت دهانی اکچواتور داخل رابط دهانی قرار گرفته و در حالی که پمپ روشن می‌باشد، یک پاف به داخل دستگاه اسپری می‌گردد. بعد از هربار پاف زدن تمام قطعه‌ها شسته شده و دوباره سوار می‌شود. با توجه به تعداد پاف‌های موجود در هر کن، ابتدا