

پایداری فرآورده‌های دارویی

■ مقدمه

فیزیکی دارد این است که فرآورده در تمام طول مدت نگهداری مجاز خود کلاً نباید دچار تغییر ظاهری، سفتی، شفافیت، اندازه ذرات و غیره شده و آزاد گردیدن دارو (Drug release) از لحاظ سرعت و مکانیسم نباید دچار تغییر شود. فرمولاسیون‌های متفاوت تغییرات فیزیکی گوناگونی را متحمل می‌شوند و با معیارهای پایداری متفاوت آزمون می‌گردند. منظور از این که یک فرآورده پایداری شیمیایی دارد این است که نباید ملکول‌های موجود در فرمولاسیون که به عنوان دارو حضور دارند دچار تجزیه شدن دیگر موجود در فرمولاسیون مثل مواد نگهدارنده

پایداری داروها از سه لحاظ یعنی پایداری فیزیکی (Physical stability)، پایداری شیمیایی (Chemical stability) و پایداری میکروبیولوژیکی (Microbiological stability) مطرح است. آنچه که برای یک فرآورده دارویی از لحاظ پایداری مهم می‌باشد این Shelf life period (از هر سه جنبه پایدار باشد). است که در تمام مدت نگهداری مجاز (Shelf life period) از یک شکل دارویی مطالعه تغییراتی که در یک شکل دارویی (Dosage form) در حین نگهداری آن ممکن است اتفاق افتد تحت عنوان «پایداری دارو» می‌باشد. منظور از این که یک فرآورده پایداری

است. در مورد داروها نیز همین مورد صادق است. به‌طوری که داروهای خالص (جامد، مایع یا گاز) پایدارتر از فرمولاسیون‌ها هستند. وقتی داروها به صورت Medicines فرموله می‌شوند تجزیه شدن آن‌ها سریع‌تر اتفاق می‌افتد که علت آن وجود اکسیبیانت‌ها، رطوبت و Processing می‌باشد. البته بعضی از داروها وقتی به صورت خالص نیز نگهداری شوند دچار تجزیه می‌شوند. مثال خوب برای این مورد آسپیرین است که در صورت نگهداری در یک ظرف، بعد از مدتی به وضوح بوی اسید استیک از آن استشمام می‌شود. اگر آسپیرین گرانوله شده و به صورت قرص درآورده شود، سرعت تخریب آن بیشتر می‌گردد و اگر به صورت یک سوسپانسیون فرموله شود در عرض کمتر از ۲۵ روز به‌طور کامل به اسید استیک و اسید سالی‌سیلیک تجزیه می‌شود.

■ پایداری فیزیکی

برای این که اثر درمانی یک فرآورده دارویی ثابت و پایدار باشد، لازم است که مقدار دارو در هر دوز مصرفی در تمام مدت قبل از تاریخ انقضای مصرف ثابت باشد. ظاهر دارو و به وقوع نیبوستن تغییرات فیزیکی نیز بسیار مهم است، زیرا بیمار فقط ظاهر دارو را می‌بیند و هر نوع تغییر در خواص ظاهری یک فرآورده دارویی نسبت به دوزهای اولیه، ممکن است بیمار را دل‌نگران و دل‌واپس کند. بعضی از تغییرات فیزیکی همچنین ممکن است اثرات زیان‌آور داشته باشند. یک امولسیون می‌تواند به دو فاز شکسته شده (Crack) و بنابراین دوزهای متفاوت آن ممکن است مقادیر متفاوتی

(Preservatives) یا اکسیبیانت‌ها نیز ممکن است دچار تجزیه شده و این امر پایداری فیزیکی و شیمیایی دارو را تحت تأثیر قرار دهد ولی در آزمون پایداری شیمیایی یک فرمولاسیون، مقدار داروی موجود در آن بررسی می‌شود. منظور از این که یک فرآورده پایداری میکروبیولژیکی دارد این است که فرمولاسیون عاری از آلوگی میکروبی است. علت تجزیه شدن (breakdown) یا degradation (Collisions of the molecules) است که عوامل مختلف مثل نور، دما، هوای اسیدیته و قلیائیت می‌توانند باعث افزایش یا کاهش آن شوند. تجزیه شدن می‌تواند مربوط به واکنش‌های مختلف مثل هیدرولیز، اکسیداسیون، راسمیزاسیون یا فتولیز باشد و به خاطر احتمال وقوع این واکنش‌ها فرآورده‌های دارویی باید دارای تاریخ انقضای مصرف (Expiry date) باشند. در واقع شرایط نگهداری داروها به مانند مواد غذایی باید شرایط مطلوب باشد تا کیفیت آن‌ها حفظ گردد. مواد غذایی نیز می‌توانند دچار سه نوع تخریب فیزیکی، شیمیایی و میکروبی شوند. مواد غذایی هر چه بیشتر دستکاری شوند بیشتر نایدار می‌گردند (more processing-less stable). همچنین هر چه بیشتر با آب تماس پیدا کنند پایداری آن‌ها کمتر می‌شود (more contact with water-less stable). به‌طوری که دانه‌های برنج تا چند سال قابل نگهداری بوده ولی آرد برنج کمتر پایدار بوده و با گذشت زمان بوی نا (musty odor) گرفته و تغییر رنگ می‌دهد (off color) و نهایتاً این که برنج پخته شده فقط مدت کمتری پایدار

ترکیب شیمیایی رخ می‌دهد و موجب بدرنگ شدن در اثر واکنش فتوشیمیایی یا اکسیداسیون می‌شود. این نوع ناپایداری می‌تواند منجر به تشکیل رسوب مربوط به تداخل ظرف یا درب بطری باشد. وجود بعضی سوراخ‌های کوچک (Small Pinholes) در آمپول که مربوط به بسته شدن نامناسب باشد می‌تواند باعث خروج محلول، تبخیر مایع و نشستن ماده جامد در خارج آن شود که بدین ترتیب در خارج ویال ویسکرها (whiskers) تشکیل می‌شوند. این حالت ممکن است در اثر وجود منفذ خیلی ریز (کمتر از $0.5 \mu\text{m}$) به وجود آید که غیرقابل مشاهده بوده و یا مربوط به ترک خورده‌ی در ضمن انبار کردن فرآورده باشد. ناپایداری فیزیکی در محلول‌های تزریقی ممکن است منجر به تیره یا ابری شدن (Clouds) فرآورده شود که می‌تواند به تغییرات شیمیایی مربوط باشد. به عنوان مثال، ممکن است یک استر مثل پلی‌سوربات هیدرولیز شده و ایجاد یک اسید کند که حلalیت کمی دارد. نتیجه این نوع ناپایداری‌ها می‌تواند تغییر در ظاهر فرآورده و تغییر در بهره‌دهی بدنی فرآورده باشد. با توجه به این که ساخته شدن رسوب ممکن است مربوط به واکنش ظرف یا درب ویال باشد. برای آزمون باید ویال‌ها را در وضعیت‌های مختلف مثل حالت عمودی، روی پهلو و وارونه نگهداری و بررسی نمود. مطالعه هر چند وقت یکبار شفافیت، pH، استریلیته، پایروژنیستیه (تبازی) و حجم باید انجام شود.

حالت تیره شدن فرآورده که می‌تواند پیش درآمد رسوب باشد ممکن است مربوط به کم شدن ویسکوزیته (سیالیت) باشد. تغییر زیاد در ویسکوزیته می‌تواند مربوط به آسودگی باکتریایی باشد. معمولاً

از دارو را داشته باشد. یک سوسپانسیون نیز ممکن است پس از ته نشست شدن سفت شده و بنابراین سوپرناتانت (Supernatant) (قسمت رویی) آن فاقد دارو بوده و در عوض یک دوز مصرف شده از قسمت تحتانی ممکن است مقادیر سمی از دارو را داشته باشد. یک قرص (تابلت) ممکن است نرم و بدشکل شده یا ممکن است بسیار سخت شده و زمان اتحلال (Dissolution time) آن آهسته شده و در نتیجه، بهره‌دهی بدنی یا فراهم زیستی (Bioavailability) آن کاهش پیدا کند. پایداری عبارت از باقی ماندن یک فرآورده دارویی در محدود مشخصات (Specifications) تعریف شده بر آن است. بنابراین، لازم است که برای هر فرمولاسیون دارویی، تمام مواردی را که می‌تواند ایجاد ناپایداری (Instability) کند شناخته شده و پایداری آن بررسی شود. در ادامه مثال‌هایی برای احتمالات ناپایداری فرمولاسیون‌های مختلف ذکر شده است:

□ محلول‌های دهانی (Oral solutions)

از مشکلات فیزیکی این نوع فرآورده‌ها تغییر طعم، بدطعم شدن در نتیجه تداخل با بطری پلاستیکی و تغییر رنگ دادن، ترسیب یا بدرنگ شدن می‌باشند. این فرآورده‌ها باید از لحاظ طعم و شدت تغییر رنگ با استفاده از Colour standard آزمون شوند. برای جلوگیری از این نوع ناپایداری‌ها باید از اکسیبیانت‌های مناسب‌تر و مواد بسته‌بندی مناسب‌تر استفاده شود.

□ محلول‌های تزریقی (Parenteral Solutions)

در این محلول‌ها ناپایداری فیزیکی به علت تداخل محتويات موجود در فرآورده و یا تغییر در

از اندازه ذرات (گلبول)، خاصیت رئولوژیک (ویسکوژیته) توسط ویسکومتر Cup-Bob و pH مطالعه می‌شوند. برای جلوگیری از پیدا شدن این نوع تغییرات، باید فرآورده براساس مطالعات Pre-formulation صحیح طراحی شود.

□ فرآورده‌های Semisolids

شكل ناپایداری فرآورده‌های نیمه جامد مثل پمادها (Suppositories) و شیافها (Ointments) شامل تغییر در اندازه ذرات، حالت پلی‌مورفیک یا حالت hydration و نیز تغییر در استحکام و سرعت آزادسازی دارو و حالت پیوستگی (Coalescence) یا ادغام گلبول‌ها می‌باشد که منجر به غیریکنواختی در مقدار دارو، تغییر در سرعت کوآلسانی آزادسازی دارو و از بین رفتن ارزش فرآورده می‌شود. برای آزمون کردن پایداری از آزمون‌هایی مثل اندازه‌گیری قوام توسط Penetrometer، مطالعات دیفراکسیون با اشعه ایکس و مطالعه آزادسازی دارو با diffusion cell استفاده می‌شود.

□ قرص‌ها (Tablets) و کپسول‌ها (Capsules)

مشکل ناپایداری قرص‌ها شامل تغییر در زمان متلاشی شدن (disintegration time)، خاصیت انحلال (dissolution Profile) و سخت شدن و تغییرات ظاهری قرص است که منجر به تغییر در آزادسازی دارو می‌شود. از آزمون‌های اندازه‌گیری سختی، اندازه‌گیری زمان متلاشی شدن، انحلال ظاهر، آزمون تردی (friability testing) و اندازه‌گیری رطوبت برای آزمون پایداری استفاده می‌شود. مشکل ناپایداری کپسول‌ها نیز شامل تغییرات ظاهری، انحلال و قدرت آن‌ها است که

برای جلوگیری از ناپایداری در محلول‌های تزریقی از آنتی‌اکسیدان‌هایی مثل اسیداسکوربیک یا عوامل شلاته‌کننده مثل سدیم ادات برای جلوگیری از تغییر رنگ استفاده می‌شود. عوض کردن درب یا جنس ظرف نیز می‌تواند باعث برطرف شدن مشکل شود. اضافه کردن Cosolvents مثل پروپیلین گلیکول برای افزایش حلایت و سایر روش‌ها مثل Complexation می‌تواند از ایجاد کدورت فرآورده بکاهد.

□ سوسپانسیون‌ها (Suspensions)

مشکل ناپایداری سوسپانسیون‌ها به صورت نشست کردن (Settling)، کیک شدن (Caking) و رشد کریستال است که این نوع تغییرات باعث نابرابر شدن مقدار دارو در دوزهای مختلف فرآورده شده و ارزش فرآورده را زیر سئوال می‌برند. برای آزمون پایداری از آزمون‌های عینی مثل تکان دادن بطری فرآورده، چرخاندن بطری و آنالیز Freez-thaw مقدار دارو در محلول رویی، آزمون انسکسار با اشعه ایکس و مطالعه سرعت مطالعه انسکسار با اشعه ایکس و مطالعه سرعت سدیمانانتاسیون و بالاخره آزمون شیمیایی برای مقدار پرهزرواتیو و اندازه‌گیری pH می‌باشد. برای جلوگیری از این نوع ناپایداری باید فرآورده براساس مطالعات Pre-fomulation (پیش فرمولاسیون‌ها) صحیح طراحی شود.

□ امولسیون‌ها (Emulsions)

مشکل ناپایداری امولسیون‌ها به صورت جدا شدن فاز چربی (Creaming) یا شکسته شدن (Cracking) است که منجر به غیریکنواخت شدن مقدار دارو در دوزهای مختلف و از دست رفتن ارزش فرآورده می‌شود. برای آزمون پایداری

باعث تغيير در آزادسازی دارو می شود. آزمون های Mordet-Niwarz شامل testing for strength، اندازه گیری میزان رطوبت، شکل ظاهری فرآورده و آزمون های شکنندگی و احلال می باشد برای جلوگیری از پیدايش اين نوع تغييرات در قرص ها و كبسول ها باید فرآورده براساس مطالعات پيش فرمولاسيون صحيح طراحی شود.

■ پايداري شيميايي

سرعت تجزие بستگی به فركانس و شدت برخورد (تصادم) ملکول ها دارد. وقتی يك سيب را بريده و در معرض هوا قرار داده، خيلي سريع به رنگ قهوه ای درمی آيد يعني اكسیده می شود. وقتی شير به وسیله واکنش فرماناتاسيون (تخمير) دلمه می شود و يا روغن در شرایط خوب نگهداري نشود، فاسد شده و تبدیل به روغن ترشیده (rancid oil) می شود. اگر از خود بپرسیم که در این تغییر چه به سر روغن آمده جوابش این است که روغن هیدرولیز شده است. آنزیم های لیپولیتیک در حضور رطوبت، روغن را هیدرولیز کرده و تولید گلیسرول و اسید چرب آزاد می کنند که موجب ترشیدگی (Ranicidity) روغن می شوند. بنابراین، برای نگهداری روغن در شرایط مطلوب باید آن را دور از هوا، نور، میکروار گانیسم ها و رطوبت نگهداری نمود. در همه اين واکنش هاي يعني هیدرولیز، اکسیداسيون یا فرماناتاسيون عامل مخرب رطوبت است، زира همه واکنش ها در حضور رطوبت سرعت گرفته و زمینه برای رشد میکروب ها فراهم می شود. به علاوه رطوبت در بيشتر واکنش های شيميايي به عنوان reactant عمل کرده و نقش يك حلal را بازي می کند.

رطوبت بهتر از جامدات دارای خاصیت هدایت گرما را داشته و بهتر اجازه به انتقال دما می دهد و بنابراین، ملکول ها دارای انرژی جنبشی بیشتر شده و در نتيجه تجزیه بیشتری رخ می دهد. هر آنچه که درباره غذا گفته شد درباره داروها نیز واقعیت دارد. به موجب قانون دوم ترمودینامیک يك واکنش خودبه خودی همیشه به طرف آنتروپی (نامرتبی) بیشتر و به طرف از دست دادن انرژی آزاد پیش می رود. واکنش ها انواع مختلف دارند به طوری که در يك واکنش ممکن است يك ملکول به دو ملکول دیگر تبدیل شده و يا يك ایزومر به ایزومر دیگر تبدیل شود و يا واکنش بین دو ملکول متفاوت ایجاد و تولید يك محصول شود. برای همه این واکنش ها، وجود يك basic steps ضروری است. ملکول ها برای ترکیب شدن باید با هم برخورد داشته باشند و سرعت این واکنش ها با عوامل مختلف مثل دما افزایش می يابد و باید به يك انرژی اکتیواسیون برسند تا واکنش آغاز گردد. تجزیه شدن در اشكال دارویی جامد (Solid dosage form) و داروهای جامد (Solid drugs) خیلی زیاد نیست، زира انرژی اکتیواسیون برای تجزیه شدن بالا است و برای واکنش هایی که در آن heat activation energies range بیشتر از ۵۰ کیلو کالری / مول باشد در دمایی که فرمولاسیون های جامد نگهداری می شوند سرعت تجزیه شدن اهمیت عملی ندارد. مکانیسم های تجزیه شدن موقعي اتفاق می افتد که ملکول های دارو انرژی گرفته و يك وضعیت (Orientation) ویژه به خود بگیرند. پس از این، ممکن است تعدادی الکترون از دست داده و يا کسب کنند و يا

حلال می‌باشد. هیدرولیز آسپیرین حتی در صورتی رخ می‌دهد که دارو به صورت پودر جامد باشد. وجود اسید سالیسیلیک آزاد با انجام یک آزمون برای پودر آسپیرین، مشخص می‌شود و با اندازه‌گیری مقدار اسیدسالیسیلیک می‌توان مقدار آسپیرین باقی‌مانده را محاسبه نمود. آمیدها نیز می‌توانند هیدرولیز شوند.

$\text{O} \quad ||$
 $\text{NH}-\text{C}-\text{NH}$ - هستند به طوری که می‌توان گفت آمیدها از اسیدهای کربوکسیلیک و آمین‌ها مشتق می‌شوند. شکسته شدن هیدرولیتیک آمیدها، باعث ساخته شدن یک اسید و یک آمین می‌شود. آمیدها پایدارتر از استرها هستند. نایلون و تعدادی از فیبرهای سنتتیک و فیلم‌ها آمید هستند. پروتئین‌ها نیز آمید هستند. بعضی از داروها مثل نیاسین آمید، باربیتورات‌ها و کلرآمفنیکل از طریق هیدرولیز آمید تجزیه می‌شوند. از داروهای استری می‌توان آسپیرین، آکالالویدها، دگزاماتازون سدیم فسفات، استرون سولفات و نیتروگلیسرین را نام برد. از لاکتون‌ها می‌توان پیلوکارپین و اسپیرونولاکتون را نام برد (لاکتون‌ها ترکیبات حلقی هستند که عامل استری آن‌ها از عوامل کربوکسیل و هیدرولیکیل یک ملکول تشکیل شده است). بتا- لاکتام‌ها شامل پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها می‌باشند.

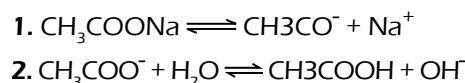
□ اکسیداسیون

اکسیداسیون از مهم‌ترین واکنش‌های دخیل در تجزیه شدن داروها است. تماس داروها با اکسیژن موجود در هوای باعث تجزیه شدن مواد دارویی می‌شود. وقتی یک واکنش اکسیداسیون مستلزم حضور اکسیژن ملکولی است واکنش به طور

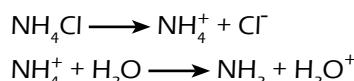
راسمیزه شوند. بعضی از مکانیسم‌های شناخته شده شامل هیدرولیز، اکسیداسیون - احیا، راسمیزاسیون دکربوکسیلاسیون، باز شدن حلقه و فتولیز می‌باشند ولی بیشتر از همه این‌ها، هیدرولیز و اکسیداسیون - اجیا اتفاق می‌افتد و داروها به سایر مواد غیرفعالی یا سمی تبدیل می‌شوند. ذیلاً به توضیح مکانیسم تجزیه شدن توسط هیدرولیز، اکسیداسیون و فتولیز می‌پردازیم.

□ هیدرولیز

هیدرولیز به معنی شکسته شدن ملکول دارو توسط آب است. در واقع هیدرولیز واکنش با آب نیست بلکه ملکول شیمیایی (استات سدیم) در حضور آب به استات و یون سدیم تجزی می‌یابد و یون استات حاصل با آب تولید اسید استیک می‌کند:



بنابراین واکنش شماره (۲) نشان‌دهنده هیدرولیز است و یون استات به آرامی در آب هیدرولیز شده و ایجاد اسید استیک و یون هیدروکساید می‌کند. همین‌طور یون آمونیوم (NH_4^+) توسط آب هیدرولیز شده و تولید آمونیاک و یون هیدرونیوم می‌کند.



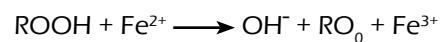
گاهی اصطلاح هیدرولیز برای همه واکنش‌ها با آب اطلاق می‌شود ولی با این که در بعضی از واکنش‌ها، آب دخالت دارد ولی در موارد زیادی نقش آن به عنوان تسهیل‌کننده واکنش یا به عنوان

طريق نور فراهم شده و توسط ملکول‌ها جذب شود واکنش تجزیه شدن به نام فتوولیتیک گفته می‌شود. ملکول‌های فعال شده در موقع برگشت به حالت اولیه، نور با فرکانس‌های متفاوت (فلورسانس یا فسفرسانس) آزاد کرده و یا تجزیه می‌شوند (فتولیز). مثال خوب برای فتوولیز، فتوولیز سدیم نیتروپروپرولیز در محلول آبکی است که این دارو از طریق انفوژیون وریدی برای کنترل زیادی فشارخون بدخیم مصرف می‌شود. اگر محلول آن از نور محافظت شود، حداقل به مدت یک سال پایدار است ولی اگر در مععرض نور قرار گیرد (نور معمول اطاق)، آن فقط ۴ ساعت است.

هر چه طول موج نور کم باشد انرژی رادیاسیون بیشتر است، به طوری که انرژی اشعه UV بیشتر از نور قابل رویت (Visible) و بسیار بیشتر از اشعه IR می‌باشد (جدول ۱).

انرژی زیاد نور معمولی و UV می‌تواند ایجاد فتوولیز کند. اکسیداسیون تا حد زیاد و هیدرولیز تا حدودی به وسیله نور کاتالیز می‌شود. واکنش‌های

خودبه‌خودی اتفاق می‌افتد که auto-oxidation نامیده می‌شود. در واکنش‌های اوتواکسیداسیون رادیکال‌های آزاد از طریق شکسته شدن نرمال با فتوولیتیک پیوندهای شیمیایی مثل پراکساید (ROOH) با یون‌های فلزی تولید می‌شوند که اتم‌ها یا ملکول‌های با یک یا چند الکترون جفت نشده (Unpaired electrons) می‌باشند.



واکنش‌های اکسیداسیون - احیا مستلزم انتقال الکترون‌ها یا انتقال اکسیژن یا هیدروژن هستند. اکسیداسیون همراه با جدا شدن الکترون می‌باشد.

□ فتوولیز (Photolysis)

همان‌گونه که قبلاً نیز اشاره شد، وقتی ملکول‌ها انرژی جذب کنند فعال شده و به تراز انرژی بالا می‌روند و سپس در حین واکنش شیمیایی انرژی کسب کرده را آزاد کرده و به حالت اولیه بر می‌گردند. وقتی این انرژی فعال‌سازی از

جدول ۱ – رابطه بین طول موج و انرژی نور

انرژی (KJ/mol)	طول موج (nm)	نوع رادیاسیون
۷۲-۲۸۷	۲۰۰-۴۰۰	UV
۳۶-۷۲	۴۰۰-۷۵۰	Visible
۱-۳۶	۷۵۰-۱۰,۰۰۰	IR

■ **پایداری میکروبیولوژیکی**
 آلدگی با میکرواوراورگانیسم‌ها مشکل بزرگی برای همه فرمولاسیون‌های حاوی رطوبت است ولی در اشکال دارویی جامد نیز در صورتی که

ناشی از نور در استریوییدها عادی است. می‌توان از طریق بسته‌بندی در بطری‌های کهربایی رنگ (amber) مناسب و استفاده از فویل آلومینیومی و بلیسترها از فتولیز جلوگیری نمود.

جدول ۲ - مواد نگهدارنده که معمولاً در فرآورده‌های دارویی به کار می‌روند

Preparation	Preservative	Concentration % w/v
Injections	Phenol	0.5
	Cresol	0.3
	Chlorocresol	0.1
	Phenylmercuric nitrate	0.001
	Benzyl alcohol	1.0
Eye drops	Phenylmercuric nitrate or acetate	0.002
	Chlorhexidine acetate	0.01
	Benzalkonium Chloride	0.01
Mixtures	Chloroform	0.25
	Benzoic acid	0.1
	Methyl paraben	0.1
	Alcohol	12-20
	Sulphur dioxide	400 parts/ 10^6
Creams	Parabens	0.1-0.2
	Chlorocresol	0.1
	Dichlorobenzyl alcohol	0.05-0.2
	Alcohol	0.01-0.1
	Cetyltrimethyl ammonium bromide	0.001
	Phenylmercuric nitrate	0.001
Tablets	Methylparaben	0.1

از ارگانیسم‌ها نباید در آن‌ها وجود داشته باشد. به عنوان مثال اشکال دارویی خوراکی باید عاری از اشريشياکلى (USP) یا اشريشياکلى و سالمونلا (EP) باشند. فرآورده‌های موضعی باید عاری از سودوموناس و استافيلوكوك طلایی باشند (USP). جدول (۲) فهرست مواد نگهدارنده‌ای است که عموماً در فرآورده‌های دارویی برای جلوگیری از فاسد شدن میکروبی به کار می‌روند. نگهدارنده مناسب ماده‌ای است که ضریب تقسیم و روغن / آب مورد نیاز را داشته، غیررسمی، بی‌بو و پایدار بوده و با اجزای دیگر فرمولاسیون سازگار باشد.

منابع

1. <http://www.pharmpedia.com/user:vigaya>
2. Shargel L. Stability and quality control of compounded preparations, Comprehen Pharmacy Rev 2004: 94

بعضی پلیمرهای طبیعی در آن‌ها وجود داشته باشد می‌تواند در درسرا باشد زیرا بیشتر پلیمرهای طبیعی منابع باروری از میکرواورگانیسم‌ها هستند. در نوعی از روش‌های بهداشتی که امروز در صنایع دارویی به کار گرفته می‌شود به صورت تقریباً قطعی از آلدگی میکروبی در همه فرمولاسیون‌ها جلوگیری می‌شود ولی به هر حال احتمال آلدگی وجود دارد و اقدامات لازم باید برای جلوگیری از آلدگی به کار رود. منابع آلدگی میکروبی می‌تواند آب، هواء مواد خام، خاک، پیگمان‌ها، نشاسته صمغ‌ها، محصولات حیوانی و پرسنل باشند. در کارخانجات با سیستم‌های بهداشتی فوق العاده دقیق امروزه پایداری میکروبیولوژیکی در همه فرآورده‌های غیراستریل و فرآورده‌های غیراستریل به وجود آمده است. در فرآورده‌های غیراستریل عاری از میکروب‌ها بودن کمتر مورد توجه است و نیازی به استریل بودن وجود ندارد ولی بعضی