

# زیست‌داروها: پایداری و شرایط نگهداری آنها

دکتر پروین اکبرزاده لاله<sup>۱</sup>، دکتر الناز السادات جعفرزاده چهارقی<sup>۱</sup>، دکتر کریم شمس اسنجان<sup>۲</sup>

(۱) گروه بیوتکنولوژی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
(۲) بخش هماتولوژی گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

## خلاصه

زیست‌داروها (داروهای نوترکیب) با استفاده از روش‌های مختلف زیست فناوری از جمله تکنولوژی DNA نوترکیب، تکنیک هیبریدوما و مهندسی ژنتیک تولید می‌شوند و از داروهای موثر در درمان بسیاری از بیماری‌های صعب‌العلاج از جمله سرطان، دیابت و بیماری‌های خودایمن هستند. این داروها ساختار پروتئینی دارند و به جهت حفظ پایداری‌شان، تاکنون تقریباً همه زیست‌داروها به شکل تزریقی فرموله شده‌اند. موضوع

پایداری این داروها به جهت حساسیت بالای ساختار پروتئینی آنها به تغییرات شرایط محیطی و نیز هزینه گزاف تهیه این داروها که به جهت تکنولوژی ساخت بسیار پیچیده، دارای قیمت بالایی هستند، بسیار جدی می‌باشد. در صورت بی‌توجهی بیمار به شرایط نگهداری این داروها و در نتیجه، تغییر در پایداری آنها، علاوه بر این که بیمار مجبور به تهیه مجدد دارو خواهد بود و در صورت استفاده از دارویی که پایداری آن متاثر شده و از کارایی کافی در کنترل یا درمان



را تشکیل می‌دهند. به عبارت دیگر، هر دارویی که در پروسه تولید آن از ارگانسیم‌های دستکاری شده یا بیوپروسس استفاده می‌شود، زیست‌دارو نامیده می‌شود (۲، ۳). نظیر داروهای دارای ساختار شیمیایی، اهمیت درمان با این داروها و تاثیرگذاری آن‌ها که ساختار پروتئینی دارند، نیز ارتباط مستقیم با پایداری آن‌ها دارد. موضوع پایداری در خصوص این داروها به جهت حساسیت بالای ساختار پروتئینی آن‌ها به تغییرات شرایط محیطی، و نیز هزینه گزاف تهیه این داروها که به جهت تکنولوژی بسیار پیچیده ساخت، دارای قیمت بالایی هستند، بسیار جدی می‌باشد. در صورت بی‌توجهی و تغییر در پایداری آن‌ها، بیمار مجبور خواهد بود برای تهیه دارو مجدداً هزینه کند و در صورت استفاده از دارویی که پایداری آن متاثر شده، دارو از کارایی کافی در کنترل یا درمان بیماری برخوردار نخواهد بود. علاوه بر این، از بین رفتن پایداری داروها و دور ریختن داروها در دید کلان باعث از بین رفتن ارزش صرف شده در کشور برای تولید این داروها خواهد بود. با توجه به آنچه گفته شد توجه به "پایداری در حین مصرف"<sup>۳</sup> در خصوص این داروها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. هدف از مطالعات "پایداری در حین مصرف" تدوین بازه زمانی‌ای است که در آن داروهای چنددزی<sup>۳</sup> می‌توانند ضمن حفظ کیفیت خود در گستره قابل قبول بعد از باز شدن، مورد استفاده قرار گیرند (۴). در این مقاله، پایداری زیست‌داروها و توصیه‌های کلی لازم به بیماران در حین

بیماری برخوردار نخواهد بود، دور ریختن داروها، در دید کلان باعث از بین رفتن ارزش صرف شده در کشور برای تولید زیست‌داروها خواهد بود. از این رو، توجه به "پایداری در حین مصرف" در خصوص این داروها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار بوده و هدف از انجام مطالعات "پایداری در حین مصرف" تدوین بازه زمانی مناسب برای استفاده داروهای چند دزی می‌باشد. در این مقاله، پایداری تعدادی از زیست‌داروهای رایج در ایران و اشکال مختلف موجود در بازار آن‌ها بررسی شده و توصیه‌های کلی لازم به بیماران در حین نگهداری و انتقال از داروخانه تا منزل یا محل استفاده به صورت دسته‌بندی شده ارائه می‌گردد.

## واژگان کلیدی

داروهای نوترکیب، زیست‌داروها، سرطان، بیماری خودایمن، پایداری دارو

## مقدمه

زیست‌داروها<sup>۱</sup> (داروهای نوترکیب) از داروهای موثر در درمان بسیاری از بیماری‌های صعب‌العلاج از جمله سرطان، دیابت، بیماری‌های ویروسی، هپاتیت، بیماری MS و دیگر بیماری‌های خودایمن هستند (۱). این داروها با استفاده از روش‌های مختلف زیست‌فناوری از جمله تکنولوژی DNA نوترکیب، تکنیک هیبریدوما و مهندسی ژنتیک تولید می‌شوند و در حال حاضر، بیش از یک سوم داروها

نگهداری و انتقال از داروخانه تا منزل یا محل استفاده به صورت دسته‌بندی شده ارائه می‌شود.

## انواع زیست‌داروها

زیست‌داروها می‌توانند به چند دسته تقسیم شوند: سیتوکین‌ها، آنزیم‌ها، هورمون‌ها، فاکتورهای انعقادی، واکسن‌ها، آنتی‌بادی‌های منوکلونال، فرآورده‌های سلول درمانی، داروهای آنتی‌سنس و پپتیدهای درمانی. در این مقاله، از انواع زیست‌داروهای موجود، پایداری موارد زیر به جهت اهمیت در درمان بیماری‌های رایج در ایران مورد بررسی قرار می‌گیرند.

### ● سیتوکین‌ها

### ● فاکتورهای رشد خونساز

### ● آنتی‌بادی‌های منوکلونال

### ● هورمون‌ها

برای حفظ پایداری فیزیکی و شیمیایی، هیچ‌کدام از زیست‌داروها نباید در مقابل نور قرار گیرند، نباید یخ زده شوند، نباید تکان شدید داده شوند و نباید در دمای بالاتر از ۲۵ درجه سانتی‌گراد قرار گیرند.

فعالیت می‌کنند (۱). انترفرون‌ها با توجه به منبع ترشح خود دسته‌بندی می‌شوند. نوع یک (Type I) شامل انترفرون‌های آلفا و بتا هستند که از نظر ساختاری مشابه بوده و از سلول‌های (به ترتیب لکوسیت‌ها و فیبروبلاست‌های) آلوده به ویروس ترشح می‌شوند. نوع دو (Type II) شامل انترفرون گاما می‌باشد که از سلول‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی<sup>۴</sup> ترشح می‌شود (۵). علاوه بر توصیه‌های کلی که قبلاً ذکر شده است، هر محصول انترفرون می‌تواند با توجه به فرمولاسیون خاص خود دارای توصیه‌های متفاوتی برای نگهداری باشد که در بروشور دارو ذکر می‌شود. به عنوان مثال، داروی آوونکس (اسم تجاری انترفرون  $\beta 1a$ ) دارای سه شکل مختلف شامل قلم تزریقی، ویال حاوی پودر لیوفیلیزه و سرنگ از پیش آماده تزریق می‌باشد که هر کدام از نظر پایداری در مقابل دما دارای شرایط خاصی به شرح جدول (۱) هستند.

جدول (۲) مورد مصرف انواع مختلف داروی انترفرون در بیماری‌ها را نشان می‌دهد.

## فاکتورهای رشد خون‌ساز

داروهای این دسته تکثیر و تمایز سلول‌های پیش‌تاز خونساز را در مغز استخوان تنظیم می‌کنند. اریتروپوئیتین و فاکتور محرک کلونی گرانولوسیتی (G-CSF) از جمله داروهای این دسته می‌باشند.

اریتروپوئیتین برای درمان آنمی در بیمارانی که از نارسایی کلیه رنج می‌برند، به کار می‌رود. این دارو به شکل سرنگ از

## سیتوکین‌ها

سیتوکین‌ها مولکول‌های شبه‌هورمونی هستند که واکنش‌های بین سلولی را کنترل می‌کنند. داروهای نظیر انترفرون‌ها از جمله سیتوکین‌های درمانی هستند. این سیتوکین‌ها از سلول‌های توموری و یا سلول‌های آلوده به ویروس یا باکتری ترشح شده و علیه تکثیر کنترل نشده سلول‌ها و نیز علیه ویروس‌ها

## جدول ۱ - شرایط نگهداری اشکال مختلف داروی آونکس

اسم دارو	شرایط دمایی نگهداری	شرایط خاص نگهداری	دستورالعمل‌های مهم مصرف دارو
ویال حاوی پودر لیوفیلیزه	۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد (یخچال)	۳۰ روز خارج از یخچال، به شرط نگهداری در دمای پایین‌تر از ۲۵ درجه سانتی‌گراد بعد از آماده‌سازی (محلول‌سازی) باید در یخچال نگهداری شده و در عرض ۶ ساعت استفاده شود.	تمام اشکال این دارو برای یک بار استفاده هستند. در هر تزریق محل تزریق را تغییر دهید. در قسمتی از بدن که پوست ملتهب شده یا آسیب دیده، تزریق نشود. محل تزریق را ۲ ساعت بعد از تزریق برای عدم احتمال ادم، قرمزی و ... بررسی کنید.
سرنگ از پیش آماده تزریق و قلم تزریقی		بهتر است بعد از خارج کردن از یخچال، به مدت نیم ساعت در دمای اتاق هم‌دم شود و سپس تزریق شود. ۷ روز خارج از یخچال، به شرط نگهداری در دمای پایین‌تر از ۲۵ درجه سانتی‌گراد	

## جدول ۲ - کاربرد درمانی و اشکال دارویی انترفرون‌ها

اسم نوع انترفرون	اسم بیماری	نام داروی برند موجود در بازار و کارخانه تولید کننده
انترفرون $\alpha 2a$	هپاتیت ث	رفرون آ (Roferon-A) از شرکت Biogen
انترفرون $\alpha 2b$	مالانوما	اینترن آ (Intron-A) از شرکت Schering-Plough رلیفرون (ReliFeron) از شرکت Minapharm یونیفرون (Uniferon) از شرکت Getz Pharma بی دی فرون ب (PD feron) از شرکت پویش دارو
انترفرون $\beta 1a$	مولتیپل اسکلروزیس (ام اس)، دیگر بیماری‌های خود ایمن	ریفب (فرم مایع) (Rebif) از شرکت Merck آونکس (فرم لیوفیلیزه) (Avonex) از شرکت Biogen سینووکس (Cinnovex) از شرکت سیناژن
انترفرون $\beta 1b$	مولتیپل اسکلروزیس (MS)، دیگر بیماری‌های خود ایمن	بتاسرون (Betaceron) از شرکت Bayer بتافرون (Betaferon) از شرکت Bayer اکتوفرون (Ectoferon) از شرکت اکتورکو اکستاویا (Extavia) از شرکت Novartis
انترفرون $\gamma 1b$		آکتیمیون (Actimmune) از شرکت Horizon Therapeutics
انترفرون $\alpha 2a$ پگیله شده	هپاتیت ب مزمن، هپاتیت ث مزمن	پگاسیس (Pegasys) از شرکت Genentech رایفرون ریتارد (Reiferon Retard) از شرکت Reliance پگ نانو (PEG nano) از شرکت NanoGen
انترفرون $\alpha 2b$ پگیله شده	هپاتیت ث مزمن، مالانوما	پگ اینترون (PEG Intron) از شرکت Merck پایافرون (Payaferon) از شرکت دانش بنیان پایا
انترفرون $\alpha 2b$ پگیله شده به‌علاوه ریباویرین	هپاتیت ث مزمن	پگترون (PEGatron) از شرکت Merck

از جمله سرطان هستند. توجه به شرایط نگهداری این داروها که تضمین کننده پایداری دارو می باشد، بسیار حائز اهمیت است. از این رو، ضمن تاکید بر اهمیت توجه به بروشور هر دارو برای شرایط اختصاص نگهداری آن به دلیل داشتن فرمولاسیون خاص (۷)، لازم است توصیه های عمومی زیر در مورد این داروها مدنظر بیماران قرار گیرد.

● اگر دارو حاوی ذرات بوده، تغییر رنگ داده باشد و یا ظرف آن ترک داشته باشد، لازم است که دارو دور انداخته شود.

● دور از نور و در جعبه اصلی خود و در یخچال نگهداری شوند.

● نباید یخ بزنند (در صورت قرارگیری در فریزر باید دور انداخته شوند).

● از تکان های شدید و هم زدن دارو خودداری گردد.

در مورد داروهای حاوی پودر لیوفیلیزه، بعد از محلول سازی لازم است در کوتاه ترین زمان استفاده شوند. در صورت نگهداری در دمای بین ۲ تا ۸ درجه سانتی گراد (داخل یخچال) معمولاً می توانند تا هشت ساعت پایدار بمانند. محلول های تزریقی وریدی تراستوزومب با نام تجاری هرسپتین می توانند از نظر فیزیکی و شیمیایی در صورت نگهداری در ۲ تا ۸ درجه سانتی گراد به مدت ۲۸ روز پایدار باقی بمانند (۸).

این دارو با دکستروز نیز تداخل داشته و در حضور دکستروز رسوب می کند و از این رو، استفاده از سرم قندی (دکستروز) با این دارو ممنوع است. لازم به ذکر است که محلول

پیش آماده تزریق برای تزریق زیر پوستی در دسترس است و با توجه به نیمه عمر کم آن، نیاز به تزریق های مکرر پیش می آید. از این رو، استفاده از فرم پگیله شده این دارو می تواند با افزایش نیمه عمر دارو مشکل نیاز به تزریق های مکرر را مرتفع کند. اسامی تجاری موجود در بازار برای اریترپوئیتین آلفا شامل اپرکس، اریپروسیف و برای اریترپوئیتین بتا شامل سیناپوئیتین و ریکورمون می باشند (۶). فاکتور محرک کلونی گرانولوسیتی (GCSF) مغز استخوان را برای تولید نوتروفیل ها (لکوسیت های آنتی باکتریال) تحریر می کند. این دارو با همین مکانیسم در بیمارانی که تحت درمان با داروهای ساپرس کننده سیستم ایمنی هستند و میزان گلبول های سفید آنها کاهش یافته و در نتیجه، مستعد عفونت هستند از ابتلا به عفونت و نوتروپنی پیشگیری می کند (۱). به جهت احتمال بروز درد استخوانی به دنبال مصرف این دارو، استفاده از داروهای ضددرد به همراه مصرف این دارو پیشنهاد می شود. در طول درمان با این دارو پیشنهاد می شود هرگونه واکنش های واکنش های ساپرس تحت نظارت پزشک معالج انجام گیرد. اسامی تجاری فاکتور محرک کلونی گرانولوسیتی (GCSF) شامل فیلگراستیم، نئوپوزن و پگاژن می باشند.

## آنتی بادی های منوکلونال

آنتی بادی های منوکلونال از جمله زیست داروهای بسیار مهم، کاربردی و گران قیمت در درمان و تشخیص بسیاری از بیماری های صعب العلاج

در صورتی که رقیق‌سازی در شرایط استریل و کنترل شده انجام گرفته باشد، داروی رقیق شده به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۸-۲ درجه سانتی‌گراد قابل نگهداری است. زیتاکس حاوی ماده نگهدارنده نیز نبوده و پس از باز کردن درب ویال و استفاده از آن، داروی باقیمانده قابل نگهداری نمی‌باشد و باید دور ریخته شود (۱۰).

### هورمون‌ها

این مولکول‌ها اطلاعات و دستورهای این بین سلول‌ها منتقل می‌کنند. انسولین و هورمون رشد از جمله زیست‌داروهای بارز این دسته هستند (۱). در این مقاله، اطلاعات مربوط به انسولین که یک زیست‌داروی هورمونی بسیار پرکاربرد بوده و در کنترل بیماری دیابت مورد استفاده قرار می‌گیرد، ارائه می‌شود. اشکال مختلف دارویی شامل ویال و قلم تزریقی در بازار دارویی برای انواع مختلف این دارو موجود می‌باشند. در جدول (۳) انواع انسولین از نظر طول مدت اثر و نیز از نظر شکل دارویی را به همراه توصیه‌های لازم برای نگهداری ارائه شده است.

### نتیجه‌گیری و جمع‌بندی

زیست‌داروها شامل سیتوکین‌ها، آنزیم‌ها، هورمون‌ها، فاکتورهای انعقادی، واکسن‌ها، آنتی‌بادی‌های منوکلونال، فرآورده‌های سلول درمانی، داروهای آنتی‌سنس و پپتیدهای درمانی از داروهای موثر در درمان سرطان، دیابت، بیماری‌های ویروسی، هیپاتیت، بیماری

ویال ۱۵۰ میلی‌گرم این دارو در نیز صورت حل شدن در آب باکترواستاتیک، در دمای یخچال برای مدت ۴۸ ساعت و محلول ویال ۴۴۰ میلی‌گرم حل شده در حلال مخصوص این دارو، تا ۲۸ روز در دمای ۸-۲ درجه قابل نگهداری هستند. در رقیق کردن این دارو برای تهیه غلظت مناسب برای بیمار، جهت پیشگیری از رسوب دادن دارو و نتیجتاً کاهش دوز دارو، بهتر است دارو به آرامی و بدون ایجاد کف هم‌زده شود.

هرسپتین بعد از رقیق‌سازی با سرم کلراید سدیم ۰٫۹ درصد و در صورت نگهداری در کیسه‌های انفوزیون از جنس پلی‌وینیل کلراید، می‌تواند به مدت ۲۴ ساعت خارج از یخچال و در دمای کمتر از ۳۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شود (۹). در مورد داروی ستوکسیمب بعد از باز کردن، قسمت‌های استفاده نشده، دارو باید دور انداخته شود و در طول درمان با این دارو توصیه می‌گردد که بیماران از قرار گرفتن در معرض نور آفتاب اجتناب ورزیده و در صورت امکان از کلاه پهن و کرم ضدآفتاب استفاده کنند.

داروی ریتوکسیمب با نام تجاری زیتاکس در صورت آماده‌سازی برای تزریق (رقیق‌سازی) می‌تواند در داخل یخچال تا ۲۴ ساعت و در دمای ۱۵ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد تا ۱۲ ساعت از نظر فیزیکی و شیمیایی پایدار بماند ولی از نظر میکروبیولوژیکی، محلول رقیق‌شده زیتاکس توسط نرمال سالین ۹ درصد و یا دکستروز ۵ درصد باید بلافاصله انفوزیون گردد و تنها

### جدول ۳ - انواع انسولین از نظر شکل دارویی، طول مدت اثر و نحوه نگهداری

نحوه نگهداری	شکل دارویی	اسم تجاری	طول مدت اثر
دور از گرما و نور، قبل از باز شدن باید در یخچال نگهداری شود و تا قبل از تاریخ انقضایش مصرف گردد. این دارو نباید در معرض یخ زدگی قرار گیرد.	قلم آماده تزریق ویال	لیسپرو (همولوگ)	سریع
	قلم آماده تزریق	گلولیزین (پیدرا)	
ویال این دارو لازم است پس از باز شدن در دمای اتاق نگه داری شود و ظرف ۲۸ روز استفاده گردد.	قلم آماده تزریق	آسپارت (نوو ریپید، نوولوگ)	کوتاه
	ویال	رگولار (هومولین، اکترید، لانسولین آر)	
قلم تزریقی در طول مدت استفاده لازم نیست بعد از هر بار تزریق مجدداً داخل یخچال برگردانده شود و می‌تواند در دمای اتاق نگهداری شود.	ویال	ان پی ایج (ایزوفان، ایزوفان هیپورین، هومولین آی، هومولین ان، لانسولین ان)	متوسط
	قلم آماده تزریق	گلازژین (لانتوس، آبازاگلار)	طولانی اثر
	قلم آماده تزریق قلم آماده تزریق	گلازژین (توجتو) دتمیر (لومیر)	

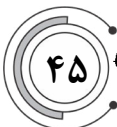
به مدت ۲۴ ساعت در دمای یخچال نگهداری شود. به جهت این که اغلب حاوی نگهدارنده نیز نیستند، پس از باز کردن درب ظرف دارو و استفاده از آن، داروی باقیمانده قابل نگهداری نمی‌باشد و باید دور ریخته شود.

**سیاس‌گذاری:** از سرکار خانم دکتر فرناز منجم زاده استاد محترم گروه کنترل دارو و غذا دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز برای پیشنهاد و طرح ایده نوشتن این مقاله سپاس‌گذاری می‌گردد.

MS و دیگر بیماری‌های خودایمن کاربرد دارند. برای حفظ پایداری فیزیکی و شیمیایی، هیچ کدام از زیست‌داروها نباید: در مقابل نور قرار گیرند، یخ زده شوند، تکان شدید داده شوند و در دمای بالاتر از ۲۵ درجه سانتی‌گراد قرار گیرند. از نظر پایداری میکروبیولوژیکی، محلول رقیق شده زیست‌داروها باید بلافاصله انفوزیون شوند و فقط در صورتی که رقیق‌سازی در شرایط استریل و کنترل شده انجام گرفته باشد، داروی رقیق شده می‌تواند

### زیر نویس‌ها

1. Biopharmaceuticals
2. In Use Stability
3. Multi dose
4. Natural Killer Cells



1. Walsh G. Murphy B. Biopharmaceuticals, an industrial perspective: Springer Science & Business Media; 2013.
2. Rader R. What is a Biopharmaceutical, Part 1:(Bio) Technology-Based Defi-finitions BioExecutive. March and May. 2005.
3. Rader RA. (Re) defining biopharmaceutical. Nature Biotechnol 2008;26(7):743-751.
4. Chavda H. In-use stability studies: guidelines and challenges. Drug Develop Indust Pharm 2021;47(9):1373-1391.
5. Daroff RB, Aminoff MJ. Encyclopedia of the neurological sciences: Academic press; 2014.
6. Marsili A. Puorro G. Pane C. de Rosa A. Defazio G. Casali C. Stability of erythropoietin repackaging in polypropylene syringes for clinical use. Saudi Pharmaceut J 2017;25(2):290-293.
7. Strickley RG. Lambert WJ. A review of formulations of commercially available antibodies. J Pharmaceut Sci 2021;110(7):2590-2608.
8. M Pabari R, Ryan B, Ahmad W, Ramtoola Z. Physical and structural stability of the monoclonal antibody, trastuzumab (Herceptin®), intravenous solutions. Curr Pharmaceut Biotechnol 2013;14(2):220-225.
9. Nalenz H. Köpf E. Dietel E. Prolonged In-use Stability of Reconstituted Herceptin in Commercial Intravenous Bags. Int J Pharmaceut Comp 2018;22(5):417-423.
10. <leaflet-Zytax-Farsi-15.02.99.pdf>.

