



اشکال دارویی:

فرمولاسیون فرآورده‌های تزریقی (۲)

دکتر محمد رضا عوادی

مدیر کارخانه داروسازی حکیم

حامل مایی (Aqueous vehicles)

آب برای تزریق (Water for injection)
حامل انتخابی مناسب برای موارد زیر است:
●● ماده موثره محلول در آب (برای تهیه محلول‌های تزریقی)
●● ماده موثره با محلولیت مایی ضعیف (برای تهیه سوسپانسیون‌های تزریقی)

حامل (Vehicle)

تمامی فرمولاسیون‌های تزریقی ممکن است با استفاده از یک حامل مایی، یک حامل روغنی یا یک حامل هیدروالکلی فرموله شوند، که انتخاب (تا حدی) براساس محلولیت ماده موثره در آن حامل و نوع فرمولاسیون فرآورده تزریقی، تعیین می‌شود.

مهم تلقی شده، زیرا این خصوصیت، مستقیماً بر انتخاب روش‌هایی که ممکن است برای اطمینان از حذف این ترکیبات استفاده شود، تأثیر خواهد داشت. از خصوصیات پیروژن‌ها به موارد زیر می‌توان اشاره داشت:

●● پایدار در برابر حرارت، در نتیجه حذف آن‌ها با استفاده از چرخه‌های گرمایشی ساده امکان پذیر نمی‌باشد.

●● محلول در آب، در نتیجه حذف آن‌ها با استفاده از روش‌های صاف کردن (فیلتراسیون) معمولی فاقد اعتبار می‌باشد.

●● تحت تأثیر مواد باکتری کش قرار نمی‌گیرند. با توجه به این موارد، پیروژن‌ها به‌طور موثری با استفاده از روش تقطیر یا اسمز معکوس از آب حذف می‌شوند. پس از تصفیه آب، اگر زمان نگهداری از ۲۴ ساعت بیشتر شود، آب برای تزریق باید در ظروف عاری از ماده پیروژن و در دمای مشخص (۵ درجه سانتی‌گراد یا ۶۰ تا ۹۰ درجه سانتی‌گراد) نگهداری شود. حذف مواد پیروژن از ظروف نگهداری معمولاً با حرارت دادن ظرف در دمای ۲۵۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ تا ۴۵ دقیقه یا در دمای ۱۸۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳ تا ۴ ساعت انجام می‌شود. نوع دیگری از آب تحت‌عنوان آب باکتریواستاتیک، جهت تزریق USP (Bacteriostatic Water for Injections) نیز موجود می‌باشد. همانند آب برای تزریق USP، آب باکتریواستاتیک برای تزریق، استریل و عاری از ماده پیروژن است. علاوه بر این، این نوع آب حاوی یک عامل ضد میکروبی مانند بنزیل الکل (یک نگهدارنده باکتریواستاتیک)

●● فاز خارجی امولسیون تزریقی

آب برای تزریق دارای مشخصات زیر است:

●● ظاهر (شفاف، بی‌بو و در محدوده pH

تعریف شده، ۷-۵)

●● خلوص (محدودیت در مقدار یون‌ها، فلزات سنگین و ترکیبات قابل اکسید شدن و همچنین در مقدار کل جامدات محلول، کمتر از 10 ppm)

●●● استریل بودن:

●● آب برای تزریق USP غیراستریل بوده و

در تهیه داروهای تزریقی که در مرحله نهایی استریل می‌شوند (یعنی در طول ساخت یا بعد از فرآیند تولید)، استفاده می‌شود.

●● آب استریل برای تزریق USP موجود

می‌باشد. این آب جهت تزریق، استریل شده و به‌صورت تک واحدی (حجم یک لیتری) بسته بندی شده است. این آب ممکن است به دلیل شسته شدن مواد جامد از ظروف در حین فرآیند استریل کردن، دارای مقدار بیشتری از مواد جامد محلول باشد. از این آب جهت حامل برای محصولات که بسته بندی و استریل شده اند، مانند افزودن آب (reconstitution) به پودرهای آنتی‌بیوتیکی آماده به‌صورت محلول یا سوسپانسیون استفاده می‌شود.

●●● مواد تب‌زا (pyrogens):

آب جهت تزریق، باید عاری از پیروژن (ترکیبات تب‌زا) باشد که عمدتاً جزء باکتری‌های گرم منفی می‌باشند. داشتن آگاهی از خواص فیزیکوشیمیایی پیروژن‌ها

○ روغن‌ها باید عاری از ترشیدگی (rancidity) یا فساد بوده و حاوی پارافین مایع یا جامد نباشند.

○○ دو مشکل عمده مرتبط با استفاده از محلول‌های دارویی غیرمایی، عبارتند از:

○ درد / تحریک در هنگام تزریق. شایان ذکر است که ویسکوزیته روغن‌های غیرفرار در دماهای نگهداری پایین‌تر، افزایش می‌یابد. این مساله به نوبه خود، بر سهولت تزریق و همچنین درد / تحریک در محل تزریق، تأثیر خواهد داشت. اطمینان از این که ویسکوزیته محلول‌ها و سوسپانسیون‌هایی با پایه روغنی، جهت کاهش درد در هنگام تزریق و هم برای افزایش سهولت تزریق به حداقل می‌رسد، لازم و ضروری خواهد بود.

○ بیماران ممکن است نسبت به روغن‌ها حساسیت نشان داده و بنابراین، نام روغن استفاده شده در فرمولاسیون، باید به صراحت روی برچسب / اطلاعات فرآورده ذکر شود.

○○ در برخی از فرمولاسیون‌های روغنی، ممکن است مواد جانبی جهت افزایش محلولیت ماده موثره در حامل روغنی افزوده شود. بنزیل بنزوات (به‌عنوان یک حامل غیر مایی) ممکن است به این منظور به کار گرفته شود.

افزودن کمک حلال‌ها

(Inclusion of co-solvents)

هر زمان که محلولیت دارو در آب (یا گاهی اوقات در حامل‌های پایه روغنی) به

۰/۹ درصد وزنی/حجمی بوده و معمولاً در یک ظرف چند دوز (کمتر یا برابر ۳۰ میلی‌لیتر) عرضه می‌شود. نمونه‌هایی از این ظرف ممکن است بارها برداشته شده و جهت حل یا رقیق کردن ماده دارویی قبل از تزریق استفاده شوند. جهت جلوگیری از سمیت بالقوه، آب تزریقی باکتریواستاتیک USP تنها زمانی استفاده شده که حجم فرمول مورد نظر کمتر از ۵ میلی‌لیتر باشد. در استفاده از آب تزریقی باکتریواستاتیک USP باید دقت شود که عامل ضد میکروبی با ماده موثره، ناسازگاری مخرب نداشته باشد.

حامل‌های غیرمایی

(Non-aqueous vehicles)

○○ حامل‌های غیرمایی برای تولید محصولات زیر به کار گرفته می‌شوند:

○ محلول‌های تزریقی غیرمایی از مواد موثره نامحلول در آب

○ سوسپانسیون‌های تزریقی غیرمایی از مواد موثره محلول در آب که در محیط‌های مایی ناپایدار می‌باشند.

○ فاز داخلی امولسیون‌های تزریقی

○○ روغن‌های غیرفرار (Fixed oils)، عمدتاً به‌عنوان حامل غیرمایی استفاده می‌شوند (مانند روغن ذرت، روغن پنبه دانه، روغن بادام زمینی، روغن کنجد). با این وجود، استرهای غیر مایی مانند اتیل اتانوات نیز ممکن است به کار گرفته شوند:

○ روغن کنجد معمولاً انتخاب شده، زیرا نسبت به سایر روغن‌های گیاهی، پایدارتر است.

طول مدت زمان ماندگاری محصول) باشد، اما نباید برای بیمار تحریک یا سمیت ایجاد نماید.

مواد فعال سطحی

(Surface-active agents)

مواد فعال سطحی یا سورفکتانت ها، مواد شیمیایی هستند که دارای هر دو قسمت آب دوست (hydrophilic) و آب گریز (hydrophobic) می باشند. در غلظت های پایین، مواد فعال سطحی در سطح مشترک بین دو فاز (مانند آب / روغن، آب / هوا)، با بخش های آب دوست و آب گریز مولکول به ترتیب در فازهای آب دوست و آب گریز قرار می گیرند. با افزایش غلظت، سطح مشترک با سورفکتانت به صورت اشباع در آمده و مولکول هایی که به قسمت داخلی آب حرکت می نمایند، به گونه ای جهت گیری نموده که قسمت های آب گریز ماده فعال سطحی یا سورفکتانت در کنار هم قرار می گیرند. این جهت گیری و شکل به دست آمده به نام میسل معرفی شده و به غلظت سورفکتانتی که باعث تشکیل میسل می شود، غلظت بحرانی تشکیل میسل (CMC) گفته می شود. استفاده از مواد فعال سطحی برای افزایش انحلال پذیری داروهای کم محلول، به طور انحصاری در حضور میسل ها و در نتیجه در غلظت سورفکتانتی بیش از CMC رخ می دهد. در هسته میسل، یک منطقه آب گریز وجود داشته که داروهای کم محلول در آب ممکن است در آن ناحیه قرار گیرند. محل قرارگیری

تنهایی برای هدف مورد نیاز کافی نباشد، از کمک حلال ها استفاده خواهد شد. نوع و انتخاب کمک حلالی که ممکن است در فرمولاسیون تزریقی به کار گرفته شود، عموماً مشابه مواردی است که جهت فرمولاسیون محلول های دارویی استفاده می گردد. با این وجود، هنگامی که از این مواد در فرمولاسیون های تزریقی استفاده می شود، سمیت اکثر این کمک حلال ها در صورت تجویز تزریقی باید به دقت در نظر گرفته شوند. علاوه بر این، سمیت کمک حلال، به مسیر تجویز بستگی داشته به گونه ای که سمیت تزریق IV در مقایسه با مسیرهای IM و SC بیشتر می باشد.

●● نمونه هایی از کمک حلال های مورد استفاده در فرمولاسیون تزریقی به شرح زیر می باشند:

● گلیسرین

● اتانول (غلظت بالای اتانول باعث ایجاد درد در هنگام تزریق می شود)

● پروپیلن گلیکول

● پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰

در فرمولاسیون های دامپزشکی می توان از سایر کمک حلال ها از جمله ۲-پیرولیدون و دی متیل استامید استفاده نمود. با این وجود، این کمک حلال ها برای استفاده در فرمولاسیون تزریقی جهت مصرف انسانی ثبت نشده اند.

●● غلظت کمک حلال مورد استفاده، باید برای حل شدن دارو در فرمولاسیون کافی (در

ذرات جامد (حالت کیک)، پایداری فیزیکی فرمولاسیون را افزایش می‌دهند. برای این منظور، می‌توان از درصد سورفکتانتی که زیر غلظت CMC است، استفاده نمود. استفاده از مواد فعال سطحی غیریونی جهت این مطلب، بسیار رایج بوده و می‌توان به این موارد اشاره نمود:

- استرهای اسید چرب سوربیتان پلی‌اکسی اتیلنه (سری Tween)، در محدوده غلظت ۰/۵ - ۰/۱ درصد وزنی/حجمی
- کopolymer پلی (اکسی اتیلن) - پلی (اکسی پروپیلن) (Poloxamers)، در محدوده غلظت ۰/۱ - ۰/۵ درصد وزنی / حجمی
- لسیتین، در محدوده غلظت ۰/۵ - ۲ درصد وزنی/وزنی.

● انتخاب ماده فعال سطحی و غلظت مورد نظر، به ماهیت حامل و نوع فرمولاسیون تزریقی (یعنی محلول یا سوسپانسیون) بستگی خواهد داشت. بر این اساس، سورفکتانت‌هایی با مقادیر HLB (تعادل هیدروفیل - لیپوفیل) پایین و بالا، به ترتیب برای پایدار نمودن سوسپانسیون‌های دارویی با پایه روغنی و مایه استفاده خواهند شد. به‌طور مشابه، این سورفکتانت‌ها به ترتیب برای بهبود انحلال داروها در حامل‌هایی با پایه روغنی و مایه به کار گرفته می‌شوند. در این راهکار، غلظت‌های بالاتر از CMC مورد نیاز است.

● استفاده از مواد فعال سطحی به‌صورت تجاری، جهت بهبود محلولیت مواد موثره به کار گرفته شده که می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

مولکول دارویی در میسل، به ساختار شیمیایی دارو مرتبط بوده و به‌عنوان مثال، اگر مولکول دارویی کم محلول باشد، مولکول منحصراً در داخل میسل قرار گرفته، در حالی که اگر دارو نامحلول در آب اما دارای گروه‌های قطبی باشد، مولکول در درون میسل به گونه‌ای قرار می‌گیرد که گروه‌های قطبی در سطح میسل و ناحیه آب گریز مولکول در هسته آب گریز جهت‌گیری می‌نمایند. با انجام این کار، دارو در میسل‌های کولوئیدی حل شده و به دلیل اندازه کوچک آن‌ها، محلول کولوئیدی حاصل با چشم غیرمسلح، همگن به نظر می‌رسد. به‌طور کلی، از حضور سورفکتانت‌ها در فرمولاسیون تزریقی ممکن است استفاده شود. در این بخش، برخی از مفاهیم اساسی در قالب کاربردهای خاص از این مواد جانبی در فرمولاسیون تزریقی مورد بررسی قرار می‌گیرند که بدین شرح می‌باشند:

● مواد فعال سطحی ممکن است به محلول‌های تزریقی افزوده شده تا محلولیت ماده موثره را در غلظت مورد نیاز، افزایش دهند. در این راهکار، غلظت سورفکتانت به کار گرفته شده از غلظت بحرانی میسل (CMC) بیشتر خواهد بود. مواد فعال سطحی، ممکن است برای این منظور به حامل‌های مایه یا غیر مایه (پایه روغنی) افزوده شوند.

● هنگامی که سورفکتانت‌ها در فرمولاسیون سوسپانسیون تزریقی قرار می‌گیرند، با جذب سطحی به ماده موثره پراکنده شده و جلوگیری از توده‌ای شدن

شده و جهت تجویز یا به صورت تزریق آهسته IV یا انفوزیون IV (پس از ادغام در محلول گلوکز ۵ درصد) به کار گرفته شده است.

● ماده ضدقارچی آمفوتریسین B با محلولیت سدیم (L-a-dimyristoylphosphatidylcholine) و (L-a-dimyristoylphosphatidylglycerol)، سدیم کلستریل سولفات در بازار موجود است. این پودرها با آب جهت تولید محلول های کلوییدی برای تزریق، قبل از استفاده به صورت انفوزیون IV تهیه می شوند.

● بهبود محلولیت استروئیدها جهت کاربرد تزریقی با استفاده از ترکیبی از سورفکتانت های غیر یونی مانند استرهای اسید چرب سوربیتان پلی اکسی اتیلنه (گروه توئین) و استرهای سوربیتان (گروه اسپان) صورت می گیرد.

● بهبود محلولیت ویتامین های بی با محلولیت آبی ضعیف (A، D، E، K) ممکن است با استفاده از مواد فعال سطحی جهت فرمولاسیون محلول تزریقی صورت پذیرد. به عنوان مثال، فیتوماندیون به صورت یک محلول کلوییدی در یک حامل میسلی فرموله

نکات

- احتمالاً مهم ترین الزام جهت تولید سوسپانسیون های تزریقی، بحث اندازه ذره ای کوچک و یکنواخت می باشد. روش های متفاوتی جهت کاهش اندازه ذره ای وجود دارند که می توان به آسیاب گلوله ای خشک یا مرطوب، ریز کردن با انرژی سیال، اولتراسونیک و خشک کردن با روش افشانه ای اشاره کرد.
- در امولسیون ها، جداسازی فاز به آسانی سوسپانسیون ها اتفاق نمی افتد، زیرا تفاوت چگالی بین روغن و آب نسبتاً کم است. مشکل اصلی در فرمولاسیون امولسیون های تزریقی، دستیابی و حفظ یکنواخت قطرات روغن از اندازه ۱ تا ۵ میکرون به عنوان فاز داخلی می باشد.
- برای افزایش اطمینان از موفقیت آمیز بودن عملیات تولید، تمام مراحل فرآیند باید با دقت به طور خلاصه مکتوب شود. مراحل فرآیند مکتوب شدن، تحت عنوان دستورالعمل یا روش عملیاتی استاندارد (SOP) نامیده می شود.
- اگرچه محیط های کاری با کلاس ۱۰۰ معمولاً برای عملیات آسپتیک و یا تمیز در فرآورده های تزریقی مشخص شده، دستیابی به چنین سطوحی از تمیزی از نظر هزینه گران و نیاز به نگهداری و نظارت مؤثر دارد.
- آمپول ها ممکن است با ذوب بخشی از گردن شیشه بسته یا seal شوند تا شکل (bead-seals یا pull-seals) را به خود بگیرند.

بافرها (Buffers)

باید به خاطر داشت که سیستم بافر مورد استفاده در فرمولاسیون محلول، نباید بر محلولیت ماده موثره تأثیر منفی بگذارد. به عنوان مثال، محلولیت داروها ممکن است در حضور نمک‌های فسفات تحت تأثیر قرار گیرد. با توجه به مطالب کلی فوق، بافرها معمولاً در فرمولاسیون تزریقی جهت کنترل pH فرمول به کار گرفته می‌شوند. بافرها برای فرآورده‌های تزریقی و کنترل pH فرمول، جهت موارد زیر به کار گرفته می‌شود:

●● محلولیت دارو در حامل در طول عمر قفسه‌ای دارو، باید حفظ شود. نکته مهم این است که اگر در زمان نگهداری فرآورده، ماده موثره در محلول تزریقی رسوب نماید، دیگر نمی‌توان به عنوان محلول آن را تلقی نموده و بنابراین، ماندگاری محصول به پایان رسیده است. علاوه بر این، تجویز IV یک محلول تزریقی که در آن دارو رسوب یافته است، ممکن است منجر به انسداد در داخل مویرگ‌ها، همراه با عوارض جانبی روی عضوی که خون به‌طور معمول به آن منتقل شده، گردد.

●● با حفظ pH فرمولاسیون در محدوده پایداری شیمیایی ماده موثره، پایداری شیمیایی ماده دارویی افزایش خواهد یافت.

کاربرد پلیمرها جهت بهبود ویسکوزیته فرمولاسیون و یا محلولیت دارو

حضور پلیمرها در سوسپانسیون‌های تزریقی، بیشتر از محلول‌های تزریقی صورت

بافرها در محلول‌های دارویی، جهت کنترل pH محصول فرموله شده استفاده می‌شوند و با این کار، عملکرد فیزیوشیمیایی محصول را بهینه می‌نمایند. به‌طور معمول کنترل pH به دلایل زیر انجام می‌شود:

●● جهت حفظ محلولیت ماده موثره در محصول فرموله شده. در حال حاضر، محلولیت تعداد زیادی از داروهای موجود وابسته به pH بوده و بنابراین، محلولیت ماده موثره در فرمول ممکن است با تغییرات کوچک در pH با مشکل همراه باشد.

●● افزایش پایداری محصولاتی که در آن‌ها پایداری شیمیایی ماده موثره، وابسته به pH است. غلظت (و در نتیجه ظرفیت بافر) نمک‌های بافری به کار گرفته شده در فرمولاسیون محلول‌ها، باید به گونه‌ای صورت پذیرد که کنترل کافی بر pH فرمولاسیون داشته باشد، اما باید پس از تجویز توسط مایعات بیولوژیک بر آن غلبه شود. این خاصیت اخیر به ویژه برای فرمولاسیون تزریقی مناسب بوده تا اطمینان حاصل شود که هیچ تحریک یا آسیبی پس از تزریق وجود نخواهد داشت. از نمک‌های بافری مورد استفاده در محلول‌های دارویی، می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

●● استات (اسید استیک و استات سدیم)

●● سیترات (اسید سیتریک و سیترات سدیم)

●● فسفات‌ها (سدیم فسفات و دی سدیم فسفات)

محلول‌های مایی، می‌توان از غلظت‌های بالای (تا ۱۸ درصد وزنی) این پلیمر استفاده نمود، بدون این که ویسکوزیته فرمول حاصل جهت کاربرد بالینی بیش از حد بالا باشد. پلیمرهای چربی دوست، به ندرت یا هرگز برای بهبود انحلال ماده موثره در حامل‌های روغنی جهت تجویز تزریقی استفاده می‌شوند. همان‌طور که قبلاً گفته شد، در صورت نیاز، محلولیت داروها در حامل‌هایی با پایه روغنی ممکن است با افزودن سورفکتانت‌ها (مانند استرهای سوربیتان یا همان اسپان) یا کمک حلال‌هایی مانند بنزیل بنزوات افزایش پیدا نماید. پلیمرهای آب دوست هنگامی که در سوسپانسیون‌های مایی به کار گرفته می‌شوند، با مکانیسم‌های متعددی می‌توانند پایداری فیزیکی فرمول را حفظ نمایند.

پایداری فضایی

(Stearic stabilisation)

در این نوع پایداری، زنجیره‌های پلیمری به سطح ذرات دارویی پراکنده شده جذب سطحی شده و با انجام این کار، نزدیک شدن دو ذره به‌طور فضایی مهار و محدود خواهد شد. برهمکنش (جاذب/دافعه) بین ذراتی که در یک محیط مایع پراکنده شده‌اند، به‌طور کمیته توسط Derjaguin، Landau و Verwey and Overbeek توصیف شده است. در ساده‌ترین شکل، نظریه «DLVO» فرض می‌نماید که وقتی ذرات در یک محیط مایع پراکنده می‌شوند، این ذرات، نیروهای دافعه

می‌گیرد. گنجانیدن پلیمرهای آب دوست در محلول‌های تزریقی، ویسکوزیته فرمول‌ها را افزایش داده که به نوبه خود ممکن است منجر به مشکلاتی در مصرف شود. باید به خاطر داشت که در زمان تجویز، محتویات فرمولاسیون از طریق سوراخ باریک یک سوزن تزریقی خارج می‌شود. در این شرایط، تغییرات جزئی در ویسکوزیته فرمولاسیون در طی عبور از سوزن، تقویت خواهد شد. علاوه بر این، افزایش ویسکوزیته فرمولاسیون ممکن است منجر به درد در ناحیه تزریق شود. در حالی که پلیمرهای آب دوست ممکن است به محلول‌های طراحی شده جهت تجویز خوراکی برای افزایش ویسکوزیته (به‌طور مثال جهت کمک به اندازه‌گیری دقیق دوز و ریختن در قاشق / پیمانه اندازه‌گیری) اضافه شوند، این نیاز برای فرمولاسیون محلول تزریقی وجود نخواهد داشت. بنابراین، افزودن پلیمرهای آب دوست در فرمولاسیون‌های محلول تزریقی فقط در محلول‌های مایی صورت گرفته تا محلولیت ماده موثره با برقراری یک کمپلکس افزایش یابد. پلی‌وینیل پیرولیدون (PVP) نمونه‌ای از پلیمری بوده که ممکن است جهت این منظور در تتراسایکلین و اکسی‌تتراسایکلین مایی جهت مصارف دامپزشکی مورد استفاده قرار گیرد. نکته مهم این است که وزن مولکولی PVP که در فرمولاسیون محلول‌های تزریقی استفاده می‌شود، پایین بوده (حدود ۱۲۰۰۰) و با توجه به ماهیت خطی این پلیمر در

افزایش ویسکوزیته فرمولاسیون (Enhancement of the viscosity of the formulation)

پایداری فیزیکی سوسپانسیون‌ها (حداقل تا حدی)، به سرعت ته نشینی ذرات معلق (طبق معادله استوکس) بستگی خواهد داشت. علاوه بر این، سرعت رسوب با ویسکوزیته فرمول رابطه عکس دارد. وجود پلیمرهای آب دوست در سوسپانسیون‌های تزریقی، ویسکوزیته فرمول را افزایش داده و بنابراین، باعث پایداری محصول خواهد شد. با این وجود، باید به خاطر سپرد که با افزایش ویسکوزیته فرمولاسیون، سهولت مصرف کاهش یافته و احتمال درد هنگام تزریق افزایش می‌یابد. بنابراین، درصد پلیمر آب دوست به کار گرفته شده جهت این منظور (و ویسکوزیته به دست آمده) توسط مشکلات بالینی موجود محدود می‌شود. پایداری فیزیکی سوسپانسیون‌های دارویی تزریقی مایه، معمولاً با حضور مواد فعال سطحی و یا پلیمرهای آب دوست بهبود خواهد یافت. شایان ذکر است که محدوده سورفکتانت‌ها و پلیمرهای آب دوستی که ممکن است در این روش مورد استفاده قرار گیرند، در مقایسه با فرآورده‌هایی که جهت تجویز خوراکی به کار گرفته می‌شوند، کمتر است. این مساله در درجه اول، به دلیل سمیت بالقوه بیشتر مواد جانبی پس از تجویز تزریقی می‌باشد. پایداری سوسپانسیون‌های با پایه روغنی جهت تجویز تزریقی، معمولاً با استفاده از

(الکتریکی) و نیروهای جاذبه (لانندن/واندروالس) را تجربه خواهند نمود. بنابراین، انرژی کلی برهمکنش بین ذرات (V_t) را می‌توان به‌عنوان جمع انرژی‌های جاذبه (V_a) و دافعه (V_r) به‌صورت زیر توصیف نمود.

$$V_t = V_a + V_r$$

●● انرژی جاذبه (V_a) ناشی از نیروهای لانندن/واندروالس بوده که با فاصله بین ذرات نسبت معکوس دارد. نیروهای جاذبه بین ذرات تمایل دارند در فواصل بزرگ‌تری نسبت به نیروهای دافعه عمل نمایند.

●● انرژی دافعه (V_r) به دلیل همپوشانی یا برهمکنش بین لایه دوگانه الکتریکی هر ذره صورت گرفته و در فاصله‌ای تقریباً به ضخامت لایه دوگانه عمل می‌نماید. از نظر تئوری DLVO (برای توضیحات بیشتر می‌توان به مبحث سوسپانسیون‌ها در سری مقالات آموزشی از همین مجموعه مراجعه نمود)، وجود پلیمر آب دوست جذب شده برای جلوگیری از برهمکنش دو ذره در منطقه حداقل اولیه کافی به نظر می‌رسد. علاوه بر این، اگر پلیمر به کار گرفته شده از نوع پلی الکترولیت باشد (مانند آلژینات سدیم)، زنجیره‌های پلیمری به‌طور موثری ممکن است در حضور یک یون دو ظرفیتی یا سه ظرفیتی با بار مخالف، پلی بین دو ذره تشکیل دهند. این یون، یک بار موثر روی سطح ذرات ایجاد نموده که زنجیره پلیمری باردار با آن برهمکنش نموده و با انجام این کار، دو ذره در فواصل بیشتر از حداقل اولیه حفظ / پایدار باقی می‌مانند.

جداگانه در زمان های مختلف از یک ظرف خارج می شود. افزودن مواد نگهدارنده جهت کنترل رشد میکروبی و به دلیل ورود میکروبی به محصول، ضروری می باشد.

●● محصول در مرحله نهایی، توسط تابش اشعه یا فرآیند گرمایی استریل نشده است. در این شرایط، ماده نگهدارنده جهت محافظت در برابر هرگونه خرابی احتمالی در فرآیند تولیدی تمیز یا آسپتیک مورد نیاز است.

در شرایط دیگر وجود یک ماده نگهدارنده غیرضروری تلقی می شود. از نگهدارنده های رایج مورد استفاده در فرآورده های تزریقی می توان به این موارد اشاره نمود:

●● استرهای پاراهیدروکسی بنزویک اسید مانند، متیل و پروپیل پاراهیدروکسی بنزویک اسید که اغلب به صورت ترکیبی و به نسبت ۹:۱ استفاده می شوند. معمولاً حدود ۰/۲ درصد وزنی/حجمی به کار گرفته می شوند.

●● ترکیبات فنلی، مانند فنل (۰/۵-۰/۲۵ درصد وزنی / حجمی) یا کلروکرزول (۰/۳-۰/۱ درصد وزنی / حجمی).

نکات لازم فرمولاسیونی، جهت افزودن مواد نگهدارنده در فرمولاسیون تزریقی شامل موارد زیر است:

●● در سوسپانسیون های تزریقی مایعی و در برخی از محلول های تزریقی مایعی، سورفکتانت های آب دوست (جهت افزایش/ حفظ محلولیت ماده موثره یا اطمینان از پایداری فیزیکی فرمول در طول عمر قفسه ای مفید محصول) ممکن است با استرهای

پلیمرهای چربی دوست، به دلیل در دسترس بودن محدود آن ها انجام نمی شود. در عوض، پایداری فیزیکی سیستم های با پایه روغنی ممکن است به طور موثری با استفاده از نمک های اسیدهای چرب یا استرهای اسید چرب، که در درجه اول ویسکوزیته فرمول را افزایش می دهند، بهبود پیدا نماید. از این مواد می توان به این موارد اشاره نمود:

●● نمک های آلومینیوم اسید استتاریک (مانند استتارات آلومینیوم، دی استتارات آلومینیوم، تری استتارات آلومینیوم). این مواد، معمولاً با حل کردن غلظت مورد نیاز نمک آلومینیوم (تا ۵ درصد بسته به نوع نمک) در حامل روغنی در دماهای بالا (حدود ۱۶۵ درجه سانتی گراد) تهیه می شوند. پس از خنک شدن، دارو ممکن است به درون حامل که ساختار رئولوژیک مناسبی پیدا نموده است، پراکنده شود.

●● تری هیدروکسی استتارین (Thixcin). این ماده ممکن است در حامل پایه روغنی بدون حرارت حل شده و به روشی مشابه فوق، یک حامل با ساختار رئولوژیک تولید نماید که پس از آن ماده موثره در این حامل ویسکوز پراکنده شود.

مواد نگهدارنده (Preservatives)

مواد نگهدارنده، به این دلایل به فرمولاسیون تزریقی اضافه می شوند:

●● محصول به صورت فرآورده چند دوز باشد. به عبارت دیگر، چند دوز به صورت

پاراهیدروکسی بنزوات تداخل داشته باشند. با انجام این کار، غلظت موثر (آزاد، بدون پیوند) ماده نگهدارنده و در نتیجه، کارایی نگهدارنده کاهش یافته و این مشکل با افزایش غلظت ماده نگهدارنده (معمولاً تا ۰/۲۵ درصد وزنی/وزنی) حل می‌شود.

●● مواد نگهدارنده همچنین، ممکن است با ظرف و در محصول تزریقی تداخل داشته باشند که نیاز به افزایش غلظت ماده نگهدارنده مورد نیاز یا ترجیحاً تغییر در نوع در ظرف بسته‌بندی وجود داشته باشد. به‌عنوان مثال، نشان داده شده که فنل با درهای لاستیکی ناسازگار بوده و در این شرایط، به جای افزایش غلظت فنل، ممکن است در لاستیکی با یک جایگزین مناسب مانند درهای نیتریلی تعویض شود.

●● ضروری است که ماده نگهدارنده بر پایداری شیمیایی و فیزیکی محصول تزریقی، هیچ‌گونه تأثیر منفی نداشته باشد. به‌عنوان مثال، از آن جایی که فرمولاسیون انسولین معمولاً به‌صورت فرآورده‌های چند دوزی عرضه می‌شود، به مواد نگهدارنده جهت جلوگیری از آلودگی میکروبی محصول نیاز می‌باشد. پایداری فیزیکی انسولین همراه با روی (zinc) در حضور فنل (امانه با متیل پاراهیدروکسی بنزویک اسید) به خطر می‌افتد.

●● در حفاظت امولسیون‌های تزریقی از عوامل میکروبی، محقق فرمولاسیون باید از توانایی ماده نگهدارنده در توزیع بین فاز داخلی حاوی روغن و فاز خارجی مایعی

آگاهی لازم را داشته باشد. حضور ماده نگهدارنده در فاز مایعی امولسیون برای اعمال اثر ضد میکروبی مورد نیاز است. بنابراین، توزیع بین دو فاز باعث کاهش غلظت ماده نگهدارنده در فاز آبی و در نتیجه، کاهش کارایی ماده نگهدارنده می‌شود. برای غلبه بر این مورد، غلظت ماده نگهدارنده در شکل دارویی باید افزایش یافته و این مساله ممکن است به راحتی با در نظر گرفتن ضریب توزیع ماده نگهدارنده بین فازهای روغنی و آبی و محلولیت ماده نگهدارنده در دو فاز محاسبه شود (برای توضیحات بیشتر می‌توان به مبحث امولسیون‌ها در سری مقاله‌های آموزشی از همین مجموعه مراجعه نمود).

●● محصولات تزریقی با پایه روغنی (محلول‌ها و سوسپانسیون‌ها) به دلیل حضور کم آب در این محیط‌ها، به‌طور کلی نیازی به افزودن مواد نگهدارنده ندارند.

●● با توجه به سمیت بالقوه اکثر مواد نگهدارنده، سمیت این مواد باید هنگام فرموله کردن محصولات در صورت تجویز تزریقی در نظر گرفته شود. بنابراین، توصیه می‌شود تا حد امکان از افزودن مواد نگهدارنده اجتناب شود.

مواد جانبی جهت تنظیم اسمولاریته محصولات تزریقی

(Agents to modify the osmolarity of parenteral products)

اسمولاریته به جرمی از ماده حل شده اطلاق شده که وقتی در یک لیتر از محلول

۵۰۰-۳۰۰ میلی‌اسمول/لیتر و از طریق مسیر IV به سرعت تجویز شوند (در فرمولاسیون‌های با حد بالاتر از این محدوده، باید دقت شود که تجویز به صورت آهسته صورت پذیرد). مایعات IV ممکن است به شدت هیپرتونیک بوده که به عنوان مثال، تونیسیته هیپرامین ۳۰ و انفوزیون داخل وریدی بی کربنات سدیم ۴/۲ درصد و ۸/۴ درصد وزنی/حجمی (BP) به ترتیب ۱۴۵۰، ۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ میلی‌اسمول/لیتر می‌باشد. از نظر بالینی، این مساله مشکلی ایجاد نمی‌نماید، زیرا این مایعات توسط یک راه وریدی که در آن سرعت انفوزیون آهسته صورت گرفته و محتویات به سرعت در جریان خون رقیق شده به بیماران تجویز خواهد شد.

توصیه می‌شود که در فرمولاسیون تزریقی طراحی شده جهت تجویز IV، از شکل هیپوتونیک استفاده نشود. بنابراین، محلول‌های هیپوتونیک باید با افزودن ترکیباتی که باعث افزایش فشار اسمزی محلول خواهند شد، ایزوتونیک گردند. معمولاً برای این منظور از کلراید سدیم یا دکستروز استفاده می‌شود. دو روش رایج جهت محاسبه مقدار مورد نیاز این ترکیبات، برای ایزوتونیک کردن محلول تزریقی وجود دارند: (۱) محاسبه براساس غلظت گرم-مولکولی و (۲) محاسبه براساس افت نقطه انجماد محلول. در قسمت بعدی به این موارد به صورت جداگانه پرداخته می‌شود.

حل می‌شود، فشار اسمزی معادل فشار تولید شده توسط محلول یک مولی (۱ مول) از یک ماده ایده آل غیریونیزه ایجاد نماید. از واحدهای اسمولاریته که در فرآورده‌های تزریقی استفاده می‌شوند، می‌توان به mosmol/kg اشاره نمود. محلول ایزوتونیک، به محلولی گفته می‌شود که فشار اسمزی مؤثری مشابه سرم خون دارد، در حالی که محلول‌های هیپوتونیک (hypotonic) و هیپرتونیک (hypertonic) به محلول‌هایی اطلاق شده که در آن‌ها فشار اسمزی ایجاد شده توسط محلول به ترتیب کمتر و بیشتر از سرم خون باشند. تونیسیته (tonicity) فرمولاسیون تزریقی، یک شاخص مهم در طراحی فرمولاسیون تزریقی تلقی می‌شود. در حضور محلول هیپوتونیک، گلبول‌های قرمز متورم شده (به دلیل ورود آب به سلول) و در نهایت می‌ترکند (همولیز نامیده می‌شود)، در حالی که در حضور محلول هیپرتونیک، آب از گلبول‌های قرمز خارج و گلبول به صورت دندان - دندان (crenation) در می‌آید.

در حالت ایده‌آل، تجویز داروهای تزریقی و به ویژه تجویز IV باید به صورت محلول ایزوتونیک باشد (حدود ۲۹۱ میلی‌اسمول / لیتر)، تا از آسیب احتمالی گلبول قرمز جلوگیری شود. با این وجود، پاره‌ای از محصولات تزریقی طراحی شده جهت تجویز IV از نوع هیپرتونیک می‌باشند. این محصولات ممکن است، در محدوده اسمولاریته

غلظت گرم - مولکولی

(Gram-molecular concentration)

●● غلظت گرم - مولکولی به تعداد مول‌های یک ماده در ۱۰۰ گرم از حلال معین اشاره دارد.

●● به‌عنوان مثال اگر ۱ گرم مولکول (مول) از یک ترکیب غیر یونی در ۱۰۰ گرم آب حل شود، غلظت گرم مولکولی آن ۱ درصد است.

●● از آنجایی که فشار اسمزی یک ویژگی تجمعی (colligative) محسوب می‌شود، تعداد مول‌های ماده در محلول مهم خواهد بود. بنابراین، اگر ۱ مول NaCl در آب حل شود، ۲ مول یون تولید می‌شود.

●● هر زمان که غلظت گرم مولکولی یک محلول، ۰/۰۳ درصد باشد، محلول ایزوتونیک محسوب خواهد شد.

●● سه مثال آبی نشان می‌دهند که چگونه می‌توان از این نکات جهت تهیه محلول‌های ایزوتونیک، استفاده نمود.

مثال اول

غلظتی (w/v) از دکستروز (با وزن مولکولی ۱۸۰ گرم بر مول) را که باید برای تولید محلول ایزوتونیک به آب اضافه شود، محاسبه کنید؟ دکستروز یک ماده غیر یونی بوده و بنابراین ۱ مول دکستروز زمانی که به ۱۰۰ گرم آب اضافه شود، غلظت گرم - مولکولی ۱ درصد ایجاد می‌نماید. بنابراین:

$$0.03 \times 180 = 5.4\% \text{ w/v}$$

مثال دوم

غلظتی (w/v) از کلراید سدیم (وزن مولکولی ۵۸/۵ گرم بر مول) را که باید برای تولید محلول ایزوتونیک به آب اضافه شود، محاسبه نمایید؟ کلراید سدیم یونی بوده و بنابراین ۱ مول کلراید سدیم وقتی به ۱۰۰ گرم آب اضافه شود، غلظت گرم - مولکولی ۲ درصد ایجاد می‌نماید. بنابراین:

$$\left(\frac{0.03 \times 58.5}{2} \right) = 0.9\% \text{ w/v}$$

مثال سوم

غلظت کلراید سدیم را که باید به محلول ۱٪ لیدوکائین هیدروکلراید (وزن مولکولی ۲۷۰ گرم بر مول) اضافه شود تا ایزوتونیک شود، محاسبه نمایید؟ ابتدا غلظت گرم - مولکولی محلول دارو باید محاسبه شود (به یاد داشته باشید که ۱ مول لیدوکائین هیدروکلراید تفکیک شده و ۲ مول یون تولید می‌کند). بنابراین، معادلات باید بر حسب غلظت گرم - مولکولی بازآرایی شوند. بدین ترتیب خواهیم داشت:

$$\left(\frac{2 \times 1}{270} \right) = 0.007\%$$

از آنجایی که این مقدار کمتر از ۰/۰۳ درصد است، همکار محترم متوجه خواهد شد که محلول ساده لیدوکائین هیدروکلراید (یک درصد w/v) هیپوتونیک خواهد بود. درصد گرم - مولکولی که باید جهت اصلاح این عدم تعادل اضافه شود، به این صورت است:

بنابراین، غلظت کلراید سدیم مورد نیاز برای ایزوتونیک شدن محلول عبارت است از:

$$\left(\frac{0.52}{0.576}\right) \times 1 = 0.9\% \text{ w/v}$$

مثال پنجم

غلظتی از کلراید سدیم را که باید به محلول ۱٪ لیدوکائین هیدروکلراید اضافه تا ایزوتونیک شود، محاسبه کنید؟ (افت نقطه انجماد محلول ۱ درصد لیدوکائین هیدروکلراید ۰/۱۳۰ درجه سانتی گراد است). در ابتدا افت نقطه انجماد برای محلول ۱ درصد دارو محاسبه می شود:

$$1 \times 0.130 = 0.130^{\circ}\text{C}$$

بنابراین، تفاوت افت نقطه انجماد محلول ایزوتونیک و محلول دارویی مشخص شده عبارت است از:

$$0.52 - 0.13 = 0.39^{\circ}\text{C}$$

افت نقطه انجماد محلول کلراید سدیم ۱٪ وزنی/حجمی ۰/۵۷۶ درجه سانتی گراد بوده و این اجازه را به ما می دهد تا با محاسبه، مقدار مورد نیاز کلراید سدیم اضافه شود:

$$\left(\frac{0.39}{0.576}\right) = 0.677\text{g}$$

در مقاله آینده، در خصوص سایر موارد و روش های به کار گرفته شده در استریل نمودن فرآورده های تزریقی صحبت خواهد شد.

$$0.03 - 0.007 = 0.023\%$$

بنابراین، غلظت کلراید سدیم مورد نیاز برای ایزوتونیک شدن این محلول عبارت است از:

$$\left(\frac{0.023 \times 58.5}{2}\right) = 0.67\% \text{ w/v}$$

کاهش یا افت نقطه انجماد

افزودن یون ها به یک حلال، نقطه انجماد آن حلال را کاهش می دهد: میزان این کاهش یا افت نقطه انجماد به تعداد یون های موجود در محلول بستگی خواهد داشت. این مطلب نیز، یک ویژگی تجمعی محسوب می شود.

●● محلول ایزوتونیک، افت نقطه انجماد ۰/۵۲ درجه سانتی گراد را نشان می دهد.

●● بنابراین، محلول دارو باید به گونه ای تنظیم شود که یک افت نقطه انجماد ۰/۵۲ درجه سانتی گراد ایجاد نموده تا محلول ایزوتونیک در نظر گرفته شود.

●● جدول هایی وجود دارند که افت نقطه انجماد را برای ترکیبات مختلف فراهم می نماید.
●● دو نمونه از کاربرد این روش عبارتند از:

مثال چهارم

غلظتی (w/v) از کلراید سدیم را که باید برای تولید محلول ایزوتونیک به آب اضافه شود، محاسبه نمایید؟ افت نقطه انجماد محلول ۱ درصد کلراید سدیم ۰/۵۷۶ درجه سانتی گراد است (برگرفته از جدول).

منابع

1. Jones SD. Pharmaceutics: dosage form and design. 1st ed. London: Pharmaceutical Press;2008; 103-134.
2. Lachman L. Liberman: HA. Kanig JL. The Theory and Practice of industrial Pharmacy. 3rd ed. Pennsylvania; Lea X Febiger; 1986:619-680.

