



اشکال دارویی:

فرمولاسیون فرآورده‌های تزریقی (۳)

دکتر محمد رضا عوادی

مدیر کارخانه داروسازی حکیم

رخ دهد. با این وجود، این یک فرآیند کند و آهسته، به‌ویژه در محلول‌های مایعی که در آن غلظت اکسیژن محلول پایین است، محسوب می‌شود. از طرف دیگر، اکسیداسیون ممکن است توسط رادیکال‌های آزاد تسهیل شده و تجزیه آن از طریق یک فرآیند واکنش زنجیره‌ای (chain reaction) صورت پذیرد.

آنتی‌اکسیدان‌ها (Antioxidants)

همان‌طور که می‌دانیم، بسیاری از داروها در معرض تخریب توسط اکسیداسیون بوده، فرآیندی که شامل افزودن یک اتم یا رادیکال الکترون‌گیرنده یا حذف یک اتم یا رادیکال الکترون‌دهنده است. اکسیداسیون ممکن است به دلیل عملکرد اکسیژن مولکولی

اگرچه این روش موفقیت آمیز خواهد بود، این روش به دلیل نیاز به دسترسی در تجهیزات پرکنی تخصصی گاز در ناحیه ورود به ظرف محصول با محدودیت‌هایی همراه است.

امولسیون تزریقی (ParenteralemulSIONs)

تمرکز اصلی این فصل، روی فرمولاسیون محلول‌ها و سوسپانسیون‌های تزریقی می‌باشد، زیرا اکثریت قریب به اتفاق فرمولاسیون‌های تزریقی از این دو دسته شکل دارویی می‌باشند. با این وجود، تحت شرایط خاص، امولسیون‌ها نیز به‌عنوان فرمولاسیون تزریقی مورد استفاده قرار می‌گیرند. همان‌طور که می‌دانیم، امولسیون‌ها سیستم‌های پراکنده‌ای هستند که در آن‌ها یک مایع غیرقابل اختلاط در مایع دیگر پراکنده می‌شود. دو گونه امولسیون به‌صورت آب در روغن (w/o)، که در آن قطرات آب در فاز روغن پراکنده می‌شوند) و روغن در آب (o/w)، که در آن قطرات روغن در یک فاز آبی پراکنده می‌شوند)، وجود داشته که نوع روغن در آب (o/w) معمولاً به‌صورت تزریق داخل وریدی تجویز می‌شود. از کاربردهای امولسیون تزریقی (گذشته و حال)، می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

- تجویز زیر جلدی ترکیبات آلرژی‌زا در امولسیون آب در روغن، که توسط Freund & McDermott در سال ۱۹۴۲ برای افزایش پاسخ آنتی‌بادی انجام شده است.

رادیکال‌ها به دلیل اثر نور، گرما یا فلزات واسطه (مانند آهن، مس) که در فرمول ممکن است وجود داشته باشند، تشکیل می‌شوند. از مواد موثره دارویی که ممکن است تحت تخریب فرایند اکسیداتیو قرار گیرند، می‌توان به فنوتیازین‌ها، عوامل ضد میکروبی پلی‌ان (polyene)، استروئیدها، مورفین و تتراسایکلین اشاره نمود. آنتی‌اکسیدان‌ها در فرمولاسیون تزریقی، جهت آهسته نمودن یا مهار تخریب اکسیداتیو مواد موثره به کار گرفته می‌شوند. عملکرد این مواد جانبی، یا به دلیل جلوگیری از تشکیل رادیکال‌های آزاد بوده (مانند هیدروکسی آنیزول بوتیل، هیدروکسی تولوئن بوتیل) یا عملاً در دسته عوامل کاهنده قوی (strong reducing agents) مانند متابی سولفیت سدیم، سولفوکسیلات سدیم فرمالدئید قرار گرفته و بنابراین، نسبت به ماده موثره سریعتر اکسید خواهند شد. علاوه بر این، مواد شلاتور (chelating agents)، مانند اتیلن دی آمین دی استیک اسید، ممکن است برای جذب فلزات واسطه موجود، به محلول اضافه گشته و در نتیجه، توانایی آن‌ها برای تولید رادیکال‌های آزاد یا درگیر شدن در واکنش‌های انتقال الکترون را کاهش دهند. یک راهکار دیگر که ممکن است برای افزایش پایداری ماده موثره مورد استفاده قرار گیرد، ورود پر فشار نیتروژن به ظرف/ویال تزریق قبل از بسته شدن در می باشد. با انجام این کار، اکسیژن از فضای بالای محصول بسته‌بندی شده خارج می‌گردد.

● استریل کردن امولسیون‌ها دشوار است. روش‌های معمولی استریلیزاسیون مانند فرآیند گرمایی و صاف کردن (فیلتراسیون)، عموماً برای انجام این کار مناسب نمی‌باشند.

ساخت فرمولاسیون‌های تزریقی

(Manufacture of parenteral formulations)

همان‌طور که قبلاً توضیح داده شد، دو مورد بسیار مهم و ضروری در طراحی فرمولاسیون تزریقی، بحث استریل بودن و عدم وجود عوامل تب‌زا یا پیروژن در فرآورده می‌باشد. بنابراین، جای تعجب وجود نخواهد بود که این دو الزام، مستقیماً بر روش‌های تولید فرمولاسیون تزریقی تأثیر خواهند گذاشت. تمام مواد جانبی و موثره باید از نوع مناسب (قابل تزریق) انتخاب شده و بنابراین، مطمئن شد که که عاری از پیروژن می‌باشند. علاوه بر این، روش‌های مورد استفاده برای حذف مواد پیروژن در تجهیزات و دستگاه‌های ساخت و ذخیره‌سازی و همچنین آب مورد استفاده به‌عنوان حامل جهت محصولات تزریقی، قبلاً به تفصیل توضیح داده شده است. قبل از تشریح راهبردهای مختلف جهت ساخت فرمول‌های تزریقی استریل، بهتر است که به‌طور مختصر در مورد مفهوم استریل و روش‌های مختلف استریل کردن فرمول‌های تزریقی توضیحاتی ارائه شود. آگاهی از این فرآیندها در درک ساخت محصول استریل مهم خواهد بود.

● تجویز IM امولسیون‌های w/o برای ایجاد رهش کنترل شده دارو.

● تجویز IV امولسیون‌های o/w به‌عنوان امولسیون تزریقی مغذی. در این امولسیون‌ها، ۱۰-۲۰ درصد روغن در یک فاز مایعی با استفاده از فسفولیپیدها و سورفکتانت‌های لسیتین جهت پایداری امولسیون، امولسیونه می‌شوند. امولسیون، با افزودن گلیسرین و گلوکز به‌صورت ایزوتونیک در می‌آید. در این فرآورده‌ها، روغن‌ها که متقابلاً به تری‌گلیسیرید شکسته می‌شوند، اسیدهای چرب ضروری را فراهم نموده که به‌عنوان منبع کالری برای بیمارانی که نمی‌توانند غذا را به‌صورت خوراکی مصرف نمایند، عمل می‌نماید.

مشکلات متعددی در ارتباط با استفاده از امولسیون‌های تزریقی وجود داشته که استفاده دارویی آن‌ها را محدود نموده و به برخی از این موارد اشاره می‌گردد:

● فهرست محدودی از مواد فعال سطحی وجود داشته که می‌توانند جهت پایداری امولسیون‌های تزریقی (به دلیل نگرانی از سمیت) مورد استفاده قرار گیرند.

● هنگام تزریق داخل وریدی، اندازه قطرات کمتر از یک میکرون جهت جلوگیری از انسداد جریان خون در مویرگ‌ها ضروری می‌باشد. ناپایداری فیزیکی امولسیون‌ها، که معمولاً باعث می‌شود تا قطرات فاز داخلی در یکدیگر ادغام شوند، ممکن است با یک پیامد خطرناک در یک امولسیون ضعیف تولید شده، همراه باشد.

آیا می‌دانستید؟

● اگرچه افت نقطه انجماد محلول بیشتر برای تعیین ایزوتونیک بودن محلول استفاده می‌شود، اما ایزوتونیسیت در واقع، به نفوذپذیری یک غشای نیمه تراوا زنده بستگی داشته که محلول را از یک سیستم سلولی بیولوژیک جدا می‌نماید.

● هیچ ظرف بسته بندی، به‌ویژه در محلول‌های مایه، در اختیار نمی‌باشد که کاملاً واکنش‌پذیر نباشد. هر دو ویژگی شیمیایی و فیزیکی بر پایداری محصول تأثیر گذاشته، اما ویژگی‌های فیزیکی در انتخاب ظرف محافظ در درجه اول مورد توجه قرار می‌گیرد.

● اگرچه بیشتر مواد پلاستیکی مورد استفاده در زمینه پزشکی دارای مقدار نسبتاً کمی مواد افزودنی می‌باشند، برخی از آن‌ها حاوی مقدار قابل توجهی از نرم‌کننده‌ها، پرکننده‌ها، مواد آنتی‌استاتیک، آنتی‌اکسیدان‌ها و سایر مواد افزودنی جهت اهداف خاص می‌باشند.

● ظروف پلاستیکی عمدتاً به این دلیل استفاده می‌شوند که وزن آن‌ها سبک، غیرقابل شکستن و در صورت کم بودن مواد افزودنی، سمیت کم و واکنش‌پذیری کم با محصولات خواهند داشت. سمیت بافتی می‌تواند از پلمرهای خاصی ایجاد شود، اما علت شایع سمیت مربوط به بحث افزودنی به کار گرفته شده در ظرف می‌باشد.

● شیشه‌ای که از نظر شیمیایی بیشترین مقاومت را در ظرف بسته‌بندی محصول تزریقی دارد، تقریباً به‌طور کامل از دی‌اکسید سیلیکون تشکیل شده، اما نسبتاً شکننده بوده و فقط در دماهای بالا می‌تواند ذوب و قالب‌گیری شود.

معرض اشعه یونیزه‌کننده و استریل کردن با گاز معین، اشاره نمود.

فرآیند استریلیزاسیون با حرارت مرطوب: (Moist-heat sterilisation)

- در اتوکلاو انجام شده و از بخار تحت فشار استفاده می‌شود.
- به دلیل وجود رطوبت، استریل کردن موثری را در دماهای پایین‌تر از استریلیزاسیون با حرارت خشک، ایجاد می‌نماید.

استریل کردن (Sterilisation)، ممکن است به‌عنوان عدم وجود میکروارگانیسم‌های زنده (از طریق تخریب همه میکروارگانیسم‌های زنده یا با حذف آن‌ها) در فرآورده‌های دارویی تعریف شود. پنج روش ثابت برای استریل کردن مواد و فرآورده‌های دارویی وجود دارد که می‌توان به استریل کردن با حرارت مرطوب، استریل کردن با حرارت خشک، استریل کردن با صاف کردن (فیلتراسیون)، استریل کردن با قرار گرفتن در

● ایده‌آل برای استریل‌سازی نهایی این گونه از فرآورده‌های تزریقی باشد (با فرض این که ماده موثره مقاوم در برابر حرارت است). در این فرآیند، محلول تزریقی یا به‌صورت ویال‌های در بسته و یا با استفاده از یک در و کلاهک آلومینیومی در بسته، درون اتوکلاو قرار می‌گیرند. دمای داخل ظرف تا دمای تعیین شده جهت استریل کردن که در آن برای مدت زمان مناسب نگه داشته می‌شود، افزایش می‌یابد.

فرآیند استریلیزاسیون با حرارت خشک (Dry-heat sterilisation)

● در این فرآیند میکروارگانیسم‌ها به دنبال کم‌آبی سلولی (dehydration) و سپس اکسیداسیون از بین می‌روند.

● استریلیزاسیون با حرارت خشک در کوره (oven) انجام می‌شود.

● با توجه به راندمان پایین‌تر میکروبی‌کشی در فرآیند استریلیزاسیون با حرارت خشک (در مقایسه با استریلیزاسیون با حرارت مرطوب)، عمل استریل کردن با حرارت خشک در دماهای بالاتر انجام شده و به زمان‌های طولانی‌تری جهت قرار گرفتن میکروارگانیسم در این دما نیاز می‌باشد. به‌عنوان مثال، می‌توان به دوره‌های استریلیزاسیون با حرارت خشک در شرایط زیر اشاره نمود:

- ۱۷۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ ساعت
- ۱۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲ ساعت
- ۱۴۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴ ساعت.

● تصور می‌شود که نحوه عملکرد این روش به دلیل تخریب (denaturation) و یا انعقاد پروتئین‌های میکروبی باشد.

● در فشار معمولی، دمای آب نمی‌تواند از ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد تجاوز نماید. در استریلیزاسیون با حرارت مرطوب، فشار در اتوکلاو افزایش یافته تا بتوان از دمای بالاتری استفاده کرد.

● در معرض قرار گرفتن فرآورده دارویی در دمای لازم با مدت زمان مورد نیاز، منجر به استریل کردن کارآمد محصول خواهد شد. به‌عنوان مثال، در فشار ۱۰۳/۴ کیلو پاسکال (یعنی ۱۵ پوند بر اینچ مربع) و ۱۲۱ درجه سانتی‌گراد، فرآیند استریل‌سازی در ۲۰ دقیقه انجام شده، در حالی که در فشار ۶۸/۹۱ کیلوپاسکال (۱۰ پوند بر اینچ مربع) فرآیند استریل‌سازی در ۳۰ دقیقه انجام می‌شود. باید به خاطر داشت که زمان استریلیزاسیون باید شامل دوره تاخیر، یعنی زمانی را که دمای بخش درونی محصول به آن دما می‌رسد، در نظر گرفت.

● استریلیزاسیون با حرارت مرطوب، اصولاً برای استریل کردن فرآورده‌هایی استفاده می‌شود که هم در برابر حرارت پایدار بوده (در شرایط چرخه استریلیزاسیون) و هم رطوبت می‌تواند از طریق آن‌ها نفوذ نماید. این مواد شامل ظروف شیشه‌ای، پانسمان‌ها، درها و محلول‌های مایعی می‌باشند. ماهیت آبی در محلول‌های مایعی، تضمین می‌کند که استریلیزاسیون با حرارت مرطوب یک روش

● برای به حداکثر رساندن طول عمر فیلتر (یعنی حجمی که ممکن است با انسداد جریان سیال از فیلتر همراه باشد)، محلول از یک سری کمک فیلترهایی با قطر مشخص مانند ۰/۴۵ تا یک میکرون، قبل از استفاده از فیلتر استریل‌کننده عبور داده می‌شود.

● استریل کردن به روش فیلتراسیون جهت استریل نمودن محلول‌های حاوی ماده موثره‌ای که حساس به حرارت هستند، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

● این راهکار، یک روش کارآمد و ارزان است.
● از آنجایی که محصول قبل از پر شدن در ظرف نهایی (به‌عنوان مثال، ویال/بطری) فیلتر می‌شود، یکی از نگرانی‌های مربوط به استریل کردن به روش فیلتراسیون، عدم استریل بودن محصول به دلیل نقص و عیب در ساخت (و در نتیجه عملکرد) فیلتر می‌باشد.

فرآیند استریلیزاسیون با قرار گرفتن در معرض پرتوهای یونیزه‌کننده (Sterilisation by exposure to ionising radiation)

● شامل قرار گرفتن مواد/محصول در معرض دوز مشخصی از تابش اشعه یونیزه‌کننده مانند اشعه گاما می‌باشد. فرآیند استریل شدن، پس از قرار گرفتن در معرض اشعه با ۲۵-۴۰ کیلوگری (kGy) انجام می‌پذیرد.

● به تجهیزات تخصصی نیاز داشته و بنابراین، جهت استفاده، روش گرانی محسوب می‌شود.

● مانند استریلیزاسیون با حرارت مرطوب، شرایط استریل‌سازی به زمان ماندن محصول/مواد در کوره پس از رسیدن به دمای تعریف شده، اشاره دارد. بنابراین، جهت اطمینان از این که محصول/ظرف به این دما رسیده باشد، یک زمان تاخیر (lag time) در نظر گرفته می‌شود.

● استریلیزاسیون با حرارت خشک برای استریل کردن مواد/محصولاتی که نمی‌توانند به آسانی با حرارت مرطوب استریل شوند (پس از قرار گرفتن در معرض چرخه استریلیزاسیون پایدار هستند) مورد استفاده قرار گرفته که می‌توان به مواردی از قبیل روغن‌ها و سایر حامل‌های مایعی (مانند گلیسرین، پروپیلن گلیکول)، مواد موثره/مواد جانبی مقاوم در برابر حرارت و ظروف شیشه‌ای (به‌عنوان مثال بطری) اشاره نمود.

فرآیند استریلیزاسیون با صاف کردن (Filtration sterilisation)

● در این روش، میکروارگانیسم‌ها با استفاده از صافی‌های (فیلترهای) استریل‌کننده با قطر منافذ ۰/۲۲ میکرون از محلول‌ها گرفته می‌شوند (البته، از بین نمی‌روند). این قطر منافذ برای به دام انداختن/نگهداری باکتری‌ها و قارچ‌ها کافی می‌باشد. پس از استفاده، فیلترها (حاوی میکروارگانیسم‌های به دام افتاده/نگه داشته شده) با رعایت نکات ایمنی به بخش ضایعات منتقل می‌شوند.

روش ممکن است برای استریل کردن مواد موثره/مواد جانبی نیز استفاده شود.

● با توجه به سمی بودن مخلوط گاز، باید زمان کافی پس از استریل کردن در نظر گرفته شود تا گاز استریل کننده بتواند از محصول/مواد تشکیل دهنده خارج شود.

الزامات ساخت جهت تهیه محصولات تزریقی (Specific manufacturing requirements for parenteral products)

ساخت فرآورده‌های تزریقی در شرایط تمیز یا آسپتیک، در بخشی که فقط برای تهیه محصولات استریل به کار گرفته می‌شود، انجام می‌پذیرد. تجهیزات تولیدی در مقیاس صنعتی (large-scale) باید قابلیت استریل کردن در محل را داشته باشند. به عنوان مثال، ظروف تولیدی که محلول‌ها در آن‌ها مخلوط می‌شوند، عموماً دارای ژاکت یا پوشش گرمایی بوده و ممکن است قابلیت بسته شدن را داشته باشند. بنابراین، می‌توان از دما برای استریل کردن آن‌ها استفاده نمود. علاوه بر این، تجهیزات در مقیاس کوچک (که قبلاً استریل و در محیط تمیز بسته بندی شده اند) و مواد موثره و جانبی از طریق یک قسمت مخصوص (با جریان هوای مثبت برای جلوگیری از ورود میکروارگانیسم‌ها) وارد منطقه تمیز یا آسپتیک تولیدی می‌شوند. هوای ورودی به منطقه تولید، فیلتر شده و کارکنان در منطقه تولید باید لباس کار

● این روش، برای استریل کردن مواد موثره/مواد جانبی یا تولید فرمولاسیون‌های تزریقی که در شرایط آسپتیک ساخته و بسته‌بندی شده، ولی در مرحله نهایی استریل نشده و همچنین با فیلتراسیون استریل نمی‌شوند، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

● باید توجه داشت که برخی از مواد موثره و مواد جانبی در حضور دوزهای استریل کننده پرتوهای یونیزه کننده ناپایدار می‌باشند. بنابراین، اثرات پرتوهای یونیزان بر پایداری اجزای فرمولاسیون باید به صورت جداگانه مورد بررسی قرار گیرند.

فرآیند استریلیزاسیون با استفاده از گاز (Gas sterilisation)

● استریل کردن با گاز، شامل قرار گرفتن مواد/محصولات در معرض مخلوطی از اتیلن اکساید یا پروپیلن اکساید و یک گاز بی اثر مانند دی اکسید کربن در یک دستگاه طراحی شده خاص، می‌باشد.

● راندمان یا بازدهی استریلیزاسیون در حضور رطوبت (تا ۶۰ درصد) و دمای بالا (حدود ۵۵ درجه سانتی‌گراد) افزایش می‌یابد. کاهش دما، منجر به افزایش زمان مورد نیاز جهت استریلیزاسیون خواهد شد.

● به دلیل ماهیت بسیار نافذ محیط گاز، این روش اغلب برای استریل کردن وسایل پزشکی (مانند کاتترهای بسته‌بندی شده) و لوازم جانبی جراحی متخلخل (مانند پتو)، مورد استفاده قرار می‌گیرد. با این وجود، این

جمع‌آوری شده که از آن ظرف، فرآیند نهایی پرکنی انجام می‌گیرد. در برخی موارد ممکن است بتوان محصول را بلافاصله پس از فیلتراسیون در ظرف نهایی بسته بندی پر نمود که در این حالت، نیاز به ظرف اختلاط دوم از بین می‌برد. در این مورد، معمولاً از ماده نگهدارنده استفاده می‌شود.

محلول‌های تزریقی با پایه روغنی (Oil-based parenteral solutions)

برای استریل کردن فرآورده با پایه روغنی نمی‌توان از فرآیند حرارت مرطوب استفاده نمود. در نتیجه، جهت روش تولید، باید این محدودیت را در نظر گرفت. مراحل اصلی به کار گرفته شده در ساخت محلول‌های تزریقی با پایه روغنی به این شرح می‌باشند:

● استریل کردن حامل پایه روغنی (حاوی مواد جانبی مختلف قابل حل در پایه) در ظرف اختلاط، در محل تولیدی تمیز یا آسپتیک با استفاده از استریلیزاسیون با حرارت خشک انجام می‌شود. اگر ماده موثره تحت این شرایط و در حرارت خشک پایدار باشد، دارو ممکن است در همین مرحله افزوده و حل شود. سپس، این محصول برای پر کردن در ظرف نهایی (که سپس در بندی می‌شود) آماده خواهد شد. راه دیگر این است که محصول ساخته و در مرحله آخر با استفاده از استریلیزاسیون حرارت خشک، استریل شود.

مخصوص (استریل) پوشیده و اطمینان حاصل شود که آلودگی از کارکنان به محصول و محیط زیست منتقل نشود، در حالی که ساخت فرمولاسیون تزریقی مشابه با فرمول‌های غیراستریل می‌باشد، تفاوت اصلی (علاوه بر نکاتی که توضیح داده شد) در روش استریل شدن محصول است. در این خصوص، ساخت محلول‌های تزریقی (مایه و روغنی) و سوسپانسیون‌های تزریقی (مایه و روغنی) به‌طور مختصر مورد بحث قرار می‌گیرند.

محلول‌های تزریقی مایه (Aqueous parenteral solutions)

مراحل اصلی در ساخت محلول‌های تزریقی مایه به این شرح می‌باشند:

● اجزای فرمولاسیون (شامل ماده موثره) در ظرف اختلاط اصلی در محل تولیدی در حامل به کار گرفته شده، حل می‌شوند.

● اگر ماده موثره به حرارت پایدار باشد، فرمولاسیون در ظروف نهایی پر شده، در بندی انجام و سپس فرآیند استریل کردن با استفاده از حرارت مرطوب صورت می‌پذیرد. حضور ماده نگهدارنده در فرمولاسیون لازم نمی‌باشد، مگر این که فرآورده به‌صورت محصول چند دوزی (multidose) فرموله شده باشد.

● اگر ماده موثره حساس به حرارت باشد، محصول با استفاده از روش فیلتراسیون استریل شده و در ظرف دومی (با قابلیت اختلاط)

- سپس فرمول در ظرف نهایی پر شده و عملیات در بندی صورت می‌پذیرد.
- سوسپانسیون‌های دارویی اگر در معرض روش استریلیزاسیون با حرارت مرطوب قرار گیرند، از نظر فیزیکی اغلب ناپایدار بوده با این وجود، اگر سوسپانسیون تحت این شرایط پایدار باشد، فرمول ممکن است تهیه و در ظرف نهایی پر شده و در نهایت، فرآیند استریل شدن انجام پذیرد.

سوسپانسیون‌های تزریقی با پایه روغنی (Oil-based parenteral solutions)

ساخت سوسپانسیون‌های روغنی، ترکیبی از ملاحظات ساخت محلول‌های روغنی و سوسپانسیون‌های مایی بوده که شامل این موارد هستند:

- استریل کردن حامل پایه روغنی (حاوی مواد جانبی مختلف قابل حل شدن در پایه) در ظرف اختلاط در محل تولیدی آسپتیک (این عمل با استفاده از استریلیزاسیون حرارت خشک انجام می‌شود).
- مخلوط کردن ماده موثره استریل در حامل استریل، قبل از فرآیند پر کنی و در بندی ظرف نهایی
- اگر فرمولاسیون بتواند از نظر فیزیکی و شیمیایی شرایط استریلیزاسیون با حرارت خشک را تحمل نماید، ممکن است محصول تولید و در ظرف نهایی پر و سپس با استفاده از حرارت خشک، استریل شود.

- اگر ماده موثره تحت شرایط استریلیزاسیون فوق پایدار نباشد، داروی استریل شده باید با استفاده از اختلاط معمولی در حامل پایه روغنی استریل حل شود. سپس این محصول برای پر کردن در ظرف نهایی آماده و پس از پر کنی، فرآیند در بندی انجام می‌گیرد.

سوسپانسیون‌های تزریقی مایی (Aqueous parenteral suspensions)

از آنجایی که سوسپانسیون‌ها، حاوی ماده موثره‌ای هستند که در حامل مورد نظر پراکنده شده است، نمی‌توان برای استریل شدن چنین محصولی از فرآیند فیلتراسیون استفاده نمود. بنابراین، داروی استریل باید به حامل مشخص افزوده و در شرایط آسپتیک به‌طور مناسب پراکنده شود. به‌طور معمول، مراحل اصلی در ساخت سوسپانسیون‌های تزریقی مایی عبارتند از:

- حل نمودن مواد جانبی فرمولاسیون، در یک حامل مایی (یا هیدروالکلی) در ظرف اصلی
- استریل کردن حامل با روش فیلتراسیون و جمع‌آوری آن در ظرف دوم و در شرایط تمیز یا آسپتیک
- پراکنده‌گی ماده موثره (استریل) در حامل استریل. در صورت نیاز، اندازه ذرات پراکنده ممکن است با عبور مخلوط از آسیاب گلوله‌ای یا توپکی (ball mill) که گلوله‌ها و مواد درونی هر دو استریل هستند، ریز می‌شوند.

نکات

●● شیشه نوع ۱ برای اکثر محصولات استریل ترجیح داده می‌شود، اما نوع II و III ممکن است زمانی استفاده شوند که محصول دارای یک حامل غیرمایمی بوده یا دوره تماس با حامل مایمی کوتاه (مانند پودرهای خشک درست قبل از استفاده)، یا عدم برهمکنش بین شیشه و محصول ثابت شده باشد.

●● درهای لاستیکی، باید به اندازه کافی با دهانه ظرف متناسب باشند تا فرآیند در بندی ایجاد شود، اما آن قدر محکم نباشند که قرار دادن آن‌ها روی ظرف با دشواری صورت پذیرد. این درها ممکن است با دست و با استفاده از پنس استریل روی ظرف قرار گیرند.

●● محلول‌های تزریقی باید فیلتر شوند. اهداف فیلتراسیون، شامل شفاف یا استریل کردن محلول است. این دو هدف اساساً در درجه متفاوتی از یکدیگر قرار می‌گیرند. زلال‌سازی یا شفاف شدن محلول، تحت‌عنوان clarification نامیده شده که این محلول بسیار شفاف نیاز به حذف ذرات تا ۳ میکرون را دارد.

●● کاهش بیشتر در اندازه ذرات معلق حذف شده در محلول تزریقی، تا حدود ۰/۳ میکرون، منجر به عمل استریل شدن و حذف میکروارگانیزم‌های زنده و هاگ می‌شود. زمانی که هدف از فیلتراسیون بحث استریلیزاسیون باشد، یک محلول بسیار شفاف نیز به‌طور همزمان تولید می‌شود.

●● پس از عملیات فیلتراسیون، محلول باید تا زمانی که در ظرف نهایی بسته‌بندی می‌شود، از آلودگی محیطی محافظت شود. به‌طور معمول، این روند با جمع‌آوری محلول فیلتر شده در ظرفی با سیستم بسته، همراه با تبادل هوا از طریق یک فیلتر جداکننده باکتری انجام می‌شود.

ج) اکثر فرمولاسیون‌های تزریقی برای تجویز در انسان، فرمول‌های چند دوزی هستند.

د) حامل انتخابی برای فرمولاسیون تزریقی مصارف انسانی، آب است.

۲. در مورد تزریق وریدی، کدامیک از موارد زیر صحیح است؟

الف) فرمولاسیون تزریقی با حجم زیاد ممکن است به‌صورت داخل وریدی، تجویز شود.

سوالات چند گزینه‌ای (ممکن است بیش از یک گزینه صحیح باشد)

۱. در مورد فرمولاسیون تزریقی، کدام یک از موارد زیر صحیح است؟

الف) فرمولاسیون تزریقی، محصولات استریل هستند.

ب) فرمولاسیون تزریقی، بایستی عاری از پیروژن باشد.

الف) محلولی که غلظت مولکولی آن 0.9 درصد است با پلاسمای خون ایزوتونیک می‌باشد.

ب) 1 مول از یک ماده در 100 گرم آب دارای غلظت گرم - مولکولی 1 درصد است.

ج) سدیم کلرید در محلول یونیزه می‌شود و 2 گرم یون تولید می‌نماید.

د) دکستروز، اسید بوریک و فنل در محلول‌های آبی، عملاً به‌صورت غیر یونیزه در می‌آیند.

۶. در مورد محلول‌های تزریقی کدام یک از موارد زیر صحیح است؟

الف) محلول‌های تزریقی باید حاوی مواد نگهدارنده باشند.

ب) تمام محلول‌های تزریقی، باید بافری شوند.

ج) گلیسیرین اغلب به‌عنوان یک کمک حلال در محلول‌های تزریقی با حجم کم، انتخاب می‌شود.

د) محلول‌های تزریقی، ممکن است از طریق تزریق داخل جلدی تجویز گردند.

۷. در مورد استفاده از مواد فعال سطحی در فرمولاسیون تزریقی، کدام یک از موارد زیر صحیح است؟

الف) مواد فعال سطحی برای کاهش انرژی آزاد سطحی آب و در نتیجه، افزایش در تزریق، استفاده می‌شوند.

ب) مواد فعال سطحی کاتیونی معمولاً در فرمولاسیون‌های محلول تزریقی، برای افزایش محلولیت ماده موثره به کار می‌روند.

ج) مواد فعال سطحی برای افزایش محلولیت ماده موثره، در غلظت‌های کمتر از غلظت بحرانی میسل استفاده می‌گردند.

ب) تجویز داخل وریدی منجر به شروع سریع اثر دارو می‌گردد.

ج) فرمولاسیون تزریقی امولسیون، هرگز نباید به‌صورت داخل وریدی تجویز شود.

د) مسیر تزریق داخل وریدی، فراهمی زیستی محدود دارو را فراهم می‌نماید.

۳. در خصوص تزریق داخل عضلانی، کدام یک از موارد زیر صحیح است؟

الف) فرمولاسیون تزریقی با حجم بالا، به‌طور معمول به‌صورت داخل وریدی تجویز می‌شود.

ب) محلول فرمولاسیون تزریقی، ممکن است به‌صورت عضلانی تجویز گردد.

ج) فرمولاسیون تزریقی امولسیونی، ممکن است به‌صورت عضلانی تجویز شود.

د) تجویز عضلانی فرمولاسیون تزریقی، شروع سریع اثر دارو را فراهم می‌نماید.

۴. در رابطه با فرمولاسیون تزریقی، کدام یک از موارد زیر صحیح است؟

الف) اندازه ذره ماده موثره معلق شده، بر شروع اثر دارو تأثیر می‌گذارد.

ب) اکثر فرمول‌های تزریقی مصارف دامپزشکی، به‌صورت سوسپانسیون فرموله می‌شوند.

ج) اکثر فرمولاسیون‌های انسولین، به‌صورت عضلانی تجویز می‌گردند.

د) افزایش اندازه ذره‌های ماده موثره معلق شده، باعث کاهش مدت اثر پس از تجویز عضلانی می‌شود.

۵. در مورد فشار اسمزی محلول‌های تزریقی، کدام یک عبارت زیر صحیح است؟

بادام‌زمینی و پارافین مایع اشاره کرد.
(ج) خواص رئولوژیک فرآورده‌های تزریقی روغنی، ممکن است با افزودن نمک‌های آلومینیومی اسید استئاریک اصلاح شوند.
(د) فرآورده‌های تزریقی روغنی، نیاز به گنجاندن یک ماده نگهدارنده دارند.
۱۰. در مورد ساخت فرمولاسیون تزریقی کدام یک از موارد زیر صحیح است؟
(الف) سوسپانسیون‌های تزریقی ممکن است در مرحله نهایی، با فیلتراسیون استریل شوند.
(ب) چرخه‌های استریلیزاسیون که معمولاً مورد استفاده قرار می‌گیرند، پیروژن‌ها را از بین می‌برند.
(ج) ممکن است فرآورده‌های تزریقی مایعی، با استفاده از استریلیزاسیون حرارت خشک استریل گردند.
(د) فرآورده‌های تزریقی پایه روغنی، معمولاً با استفاده از استریلیزاسیون حرارت مرطوب، استریل می‌شوند.

(د) لسیتین معمولاً برای پایداری امولسیون‌های طراحی شده جهت تجویز تزریقی، به کار می‌رود.
۸. در مورد آب برای تزریق، کدام یک از موارد زیر صحیح است؟
(الف) آب برای تزریق، باید استریل باشد.
(ب) آب برای تزریق محدودیت‌هایی را جهت مقدار کل جامدات محلول، مشخص نموده است.
(ج) آب برای تزریق بدون پیروژن می‌باشد.
(د) آب برای تزریق، حاوی بافرهایی جهت کنترل pH است.
۹. در مورد محلول‌های روغنی کدام یک از موارد زیر صحیح است؟
(الف) ویسکوزیته فرمولاسیون ممکن است با کاهش دمای نگهداری، افزایش یابد.
(ب) از نمونه‌های روغن‌هایی که ممکن است به‌عنوان حامل استفاده شوند می‌توان به روغن

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.