

به نام خداوند جان و خرد

دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دانشکده داروسازی

پایه دارکی دارو و ما

عشاد

PARC

دکتر محمد بزرگ جلالی

استاد فارسی و تنگین دانشکده داروسازی تبریز

تقدیم به دراستد بهمنیار عزیزم
که نامی دکتر ابراهیم جویباری
با کوشش و زحمات استاد ابراهیم
۱۳۸۲

سال تحصیلی

۷۴-۷۳

نام خداوند جان آفرین

تاریخچه:

مسئله پایداری داروها از دیرباز مبتلا به داروسازان شاغل در داروخانه و کارخانه بوده است. حل این مسئله با پیشرفت روشهای تجزیه، شیمیائی (آنالیز شیمیائی) امکان پذیر گشت. در نیمه اول قرن بیستم میلادی که هنوز پیشرفت چشمگیری در روشهای شیمی آنالیتیک بوجود نیامده بود، ارزیابی پایداری داروها به کمک واکنشهای رنگی غیر اختصاصی صورت می پذیرفت. در اوایل دهه ۱۹۴۰ میلادی اسپکتروفتومتر به بازار آمد. گرچه کاربرد اسپکتروفتومتر در تعیین پایداری یک گام بزرگ بود، لیکن روش اسپکتروفتومتری در اکثر موارد اختصاصی نبود زیرا این روش قادر نبود بین مولکولهای دارو و مولکولهای ناشی از تخریب و ناپایداری آن فرق بگذارد. در دهه ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰ میلادی، جداسازی مولکولهای دارو از مولکولهای ناشی از تخریب آن با بهره گیری از TLC (کروماتوگرافی روی قشر نازک) امکان پذیر گشت. با اینحال، نتایج حاصل از TLC جنبه نیمه کمی داشت بنابراین، چندان مورد توجه قرار نگرفت. کروماتوگرافی با دقت بالا (HPLC) که یک روش جدید می باشد، حساس و دقیق و اختصاصی بوده و امروزه در بررسی پایداری داروها بطور وسیعی مورد استفاده قرار میگیرد. بدون شک، اکثر فرآورده های دارویی که پیش از ۱۹۵۰ میلادی تهیه می شدند کاملاً "ناپایدار بودند" با اینحال روشهای غیر اختصاصی تعیین مقدار داروها قادر نبودند ناپایداری آنها را نشان دهند. مثلاً "روش تیتراسیون که در آن سالها برای تعیین مقدار محلول کلریدرات پروکائین بکار گرفته میشد نمی توانست تیدرولیز گروه استری دارو را که موجب تیره رنگ شدن محلول می شد، نشان دهد. بهترین روش های اختصاصی در آن سالها روشهای بیولوژیک (برای تعیین مقدار ویتامین D) و میکروبیولوژیک (جهت تعیین مقدار پنی سیلین ها) بودند. در آن سالها در کارخانجات داروسازی برای پیش بینی پایداری فرآورده های دارویی آنها را در دمای بالا قرار می دادند و مرسوم این بود که پنج هفته نگهداری در ۴۲ درجه سانتی گراد و دو سال نگهداری در دمای معمولی معادل گرفته میشد. ریشه این باور از آن جانشی میشد که میزان تخریب ویتامین A در ۴۲ درجه سانتی گراد در مدت پنج هفته برابر با میزان تخریب آن در مدت دو سال در دمای معمولی بود. مطلبی که در آن سالها فراموش شده بود این بود که یافته مذکور فقط در مورد داروهای صدق میکند که انرژی اکتیو سیون تجزیه (دگرادا سیون) مساوی با انرژی اکتیو سیون ویتامین A باشد. این گزارش به روشنی نشان میدهد که پیش از نیمه دوم قرن بیستم میلادی، بررسی پایداری داروها بر اساس علمی و مبتنی بر سینتیک شیمیائی صورت نمی گرفت. در دهه ۱۹۶۰ میلادی بعضی از کارخانجات داروسازی تلاش کردند پایداری فرآورده های خود را بر رسی کرده و تاریخ انقضای مصرف آنها را تعیین کنند. بررسی پایداری و تعیین تاریخ انقضای مصرف در سال ۱۹۷۵ میلادی در USP مطرح و از آن سال به بعد رسمیت پیدا کرد. متعاقب آن در سال ۱۹۸۴ میلادی FDA رهنمود مفصلی در این زمینه انتشار داد که در سال

۱۹۸۷ متن این رهنمود تجدیدنظر گردید. این رهنمود حاوی نکات ضروری در بررسی پایداری و تعیین عمر مفید داروها می باشد و رعایت آنها از طرف کارخانجات داروسازی الزامی است .

پایداری داروها:

میزانی که یک محصول دارویی بتواند خواص زمان ساخت خود را در مدت نگاهداری و مصرف (عمر قفسه ای) و در محدوده تعیین شده حفظ کند، پایداری آن محصول نامیده میشود. پنج نوع پایداری وجود دارد که عبارتند از: شیمیائی - فیزیکی - میکروبی (میکروبیولوژیک) - درمانی و توکسیکولوژیک . در جدول زیر معیارهای هر یک از این پایداری ها دیده میشود:

جدول ۱: معیارهای پایداری

نوع پایداری	خواصی که محصول دارویی در طول مدت نگاهداری (عمر قفسه ای) باید داشته باشد.
شیمیائی	هر یک از مواد موثره در محصول دارویی باید ساختمان شیمیائی و نیز قدرت و غلظت مندرج در برچسب محصول را در محدوده تعیین شده حفظ کند.
فیزیکی	محصول دارویی باید خواص فیزیکی را که به هنگام تهیه دارا می باشد، حفظ کند. برخی از این خواص عبارتند از: نمود و آراستگی ظاهری، یکنواختی، انحلال و قابلیت بازپراکنش (پراکندگی دوباره).
میکروبی	سترونی (استریلیته) فراورده های سترون و نیز مقاومت در برابر رشد میکروب ها در مورد فراورده های دیگر محفوظ بماند. مواد ضد میکروب (محافظت کننده ها) موجود در محصول دارویی باید اثرات خود را در محدوده تعیین شده نگاهدارند.
درمانی	اثرات درمانی (تراپوتیک) بدون تغییر بماند.
توکسیکولوژیک	سمیت افزایش نیابد.

لزوم آزمایش پایداری:

اجرای آزمایش پایداری و برر سی ثبات محصولات داروئی بمنظور تعیین عمر مفید (عمر قفسه ای) دارو ها به دلایل گوناگون حائز اهمیت است. این دلایل عبارتند از: سلامت افراد جامعه (بی خطری دارو برای بیمار)، اخلاقی و انسانی، قانونی و اقتصادی، و رقابتی.

سلامت افراد جامعه در ارتباط با پایداری دارو را از سه دیدگان میتوان مورد بررسی قرار داد. این سه دیدگاه عبارتند از: بهره دهی درمانی، کارآئی و تاثیر بالینی، و سمیت. اگر داروئی در یک فراورده در معرض تخریب و فساد قرار گرفته باشد، از مقدار آن کاسته میشود و در نتیجه متناسب با شدت تخریب، بهره دهی درمانی دارو نیز کم خواهد شد. از این رو کارآئی و تاثیر بالینی دارو نیز کم شده و یا از بین خواهد رفت. این موضوع پیوسته در داروهای باشاخص درمانی پائین از قبیل نیتروپروسیات سدیم، دیگوکسین و تیوفیلین و.... حائز اهمیت حیاتی میباشد. در اینگونه دارو ها در بیمارانی باید به دقت تنظیم گردد تا از یک سو غلظتهای سرمی آنها بیش از حد مطلوب بالاتر نرود و از ایجاد عوارض سمی جلوگیری شود و از سوی دیگر غلظتهای سرمی پائین نباشد که تاثیر بالینی نداشته باشد. از اینرو، تعیین عمر مفید اهمیت حیاتی برای بیمارانی دارد.

در برخی موارد، سمیت مولکولهایی که از تخریب و فساد دارو ها بوجود میآیند خیلی بیشتر از داروهای اصلی است. مثلا "تتراسیکلین ها در اشکال داروئی به پی ایندرو و تتراسیکلین ها تبدیل میشوند و اسید پارا امینو سالیسیلیک نیز به متا امینو فنول تجزیه میگردد که اثرات سمی و نامطلوب این مولکولها ناشی از تخریب، از داروهای اصلی بیشتر می باشد. پنی سیلینز به اسید پنی سیلینیک تجزیه میگردد که خاصیت الرژی زائی آن بسیار قویتر از خود پنی سیلین می باشد.

با توجه به مطالب مذکور، معلوم میشود دارو ها تا کی عمر مفید آنها سپری گشته ممکن است نه تنها فاقد تاثیر بالینی باشند، بلکه به مولکولهای سمی تجزیه شده و سبب مسمومیت بیمارانی شوند. بنابراین، تهیه و عرضه محصولات بدون تاریخ مصرف و دادن تجویز دارو های که عمر مفید آنها پایان یافته دور از اصول اخلاقی و انسانی است. در این رابطه مسئولیت ها و وظایفی متوجه دارو سازان است که بعداً "بآنها اشاره خواهد شد.

یکی دیگر از دلائل لزوم آزمایش پایداری، دلیل قانونی می باشد. در هر کشوری برای حفظ سلامت افراد جامعه قوانینی وجود دارد که ناظر بر امور داروئی آن کشور است. از مهمترین مواد این قوانین، مواد مربوط به پایداری و تعیین عمر مفید دارو ها میباشد که در آنها مقررات و رهنمودهای لازم برای اجرای آزمایش پایداری به تفصیل توضیح داده میشوند. رعایت این مقررات از سوی سازندگان فراورده های داروئی الزامی است.

دلیل دیگر آزمایش ثبات عبارت از دلیل اقتصادی و رقابتی است. تهیه و عرضه محصولات ناپایدار نه تنها موجب زیان اقتصادی بلکه از نظر رقابت بین تولید کنندگان حائز اهمیت است. جمع آوری محصول داروئی ناپایدار از بازار و فرمولاسیون دوباره آن سبب اتلاف هزینه و وقت و نیروی انسانی و نیز موجب بدنامی سازنده آن در عرصه رقابت های بازرگانی می باشد.

مسئولیت ها و وظایف داروسازان در برابر مسئله پایداری داروها :

داروسازانی که در داروخانه ها (اعم از خصوصی و دولتی و بیمارستان ها) شاغلند، مسئولیت ها و وظایفی در رابطه با مسئله پایداری فراورده های داروئی دارند. شرح این وظایف در USP چاپ بیست و دوم (سال ۱۹۹۰) مندرج است. این مسئولیت ها و وظایف عبارتند از :

۱- رعایت ترتیب تاریخ انقضای مصرف فرآورده های داروئی در نسخه پیچی ها .
۲- نگاهداری فراورده های داروئی تحت شرایط مندرج در مونوگراف (تک نگار) فارماکوپه ویابر چسب آنها .

۳- بررسی فراورده های داروئی از نظر وجود علائم ناپایداری .
۴- بکارگیری روش صحیح و الصاق برچسب مناسب در بسته بندی دوباره، رقیق کردن و اختلاط یک فراورده با فراورده دیگر .
۵- بهره گیری از ظروف و درپوش مناسب در بسته بندی
۶- دادن آگاهی و آموزش لازم به بیماران در ارتباط با شرایط مناسب نگاهداری و طرز مصرف محصولات داروئی .

۱- رعایت ترتیب تاریخ انقضای مصرف محصولات داروئی در نسخه پیچی ها : اگر یک نوع شکل داروئی از یک دارو با تاریخ های گوناگون در اختیار داروساز باشد، باید به هنگام نسخه پیچی ترتیب تاریخ پایان عمر مفید در نظر گرفته شود. یعنی محصولی که تاریخ انقضای مصرف آن نزدیکتر است باید زودتر مورد استفاده قرار گیرد. بدین ترتیب همواره دارو با کیفیت مناسب (از لحاظ پایداری) بدست مصرف کننده خواهد رسید. داروساز باید داروهایی را که در نسخه ها کمتر نوشته میشود، از نظر تاریخ انقضای مصرف زیر نظر بگیرد. باید توجه داشت که یک فراورده داروئی فقط در شرایط نگاهداری مندرج در برچسب مربوطه می تواند تا تاریخ انقضای مصرف، پایدار به ماند و اگر شرایط نگاهداری آن تغییر داده شود ممکن است کیفیت خود را پیش از انقضای مصرف از دست بدهد.

۲- نگاهداری محصولات داروئی در شرایط توصیه شده شرایط نگاهداری اغلب فراورده های داروئی در برچسب آنها مندرج است. این شرایط باید بوسیله داروسازان رعایت گردد. جملاتی که بکرات در برچسب داروهای به چشم میخورند عبارتند از: در جای سرد نگاهداری شود- در جای خنک نگاهداری شود- در درجه حرارت اتاق یا دمای معمولی نگاهداری شود- در جای گرم یا جایی که درجه حرارت آن بیش از اندازه باشد نگاهداری نشود- از انجماد محصول جلوگیری شود. بموجب تعریف USP جای سرد به معنای گفته میشود که دمای آن

بین ۸ تا ۱۵ درجه سانتیگراد باشد (مثل قسمت پائین یخچال های معمولی). درجه حرارت خنک بین ۱۵ تا ۳۰ درجه سانتیگراد و منظور از درجه حرارت اتاق بین ۱۵ تا ۳۰ درجه سانتیگراد است. منظور از مکان گرم، مکانی است که دمای آن بین ۳۰ تا ۴۰ درجه سانتیگراد می باشد. دمای بیش از اندازه از دیدگاه فارماکوپه مذکور به دمای های بیش از ۴۰ درجه سانتیگراد اطلاق می شود. برخی از فرآورده های دارویی در برابر نور به شدت آسیب پذیرند و تخریب و فاسد می شوند. اینگونه اقلام را باید دور از نور نگهداری کرد. بعضی از این محصولات در ظروف بیرنگ و شفاف ولی با پوشش خارجی مات و تیره عرضه می شوند در اینگونه موارد، تاهنگامیکه محتویات ظرف تمام نشده است باید از کندن پوشش خارجی خودداری گردد. در مواردی که در برچسب دارو اطلاعاتی راجع به طرز نگهداری آن داده نشده باشد، لازمست دارو را دور از نور زیاد، چراغ فلورسانت، گرما و سرما نگهداری کرد.

۳- بررسی فرآورده های دارویی از نظر وجود آثار و علائم ناپایداری: تخریب دارو در محصول دارویی موجب کاهش غلظت یا قدرت (پوتنسی) دارو می شود. تخریب معمولاً در اثر تغییر شیمیائی در ساختمان دارو بوجود می آید. مهمترین واکنش های شیمیائی که منجر به تخریب دارو ها می شوند، ئیدرولیز، اکسیداسیون- احیاء، فتولیز می باشند. همچنین واکنش های شیمیائی بین مواد موثره و اکسیژن ها و ندرتاً بین مواد موثره و مواد بسته بندی (ظروف) نیز باعث کاهش غلظت یا پوتنسی دارو می گردد. نفوذ یا دیفوزیون دارو به جدار ظرف و جذب آن در سطح مواد بسته بندی نیز از راه هایی است که منجر به کم شدن غلظت و پوتنسی دارو در محصول دارویی می گردند از سوی دیگر، تبخیر حلال از محصول دارویی (به دلیل بسته بندی نادرست) سبب افزایش غلظت (پوتنسی) دارو در محصول می شود. غلظت دارو در محصول بوسیله روش های اختصاصی یا روش های نشان دهنده پایداری دارو قابل اندازه گیری می باشد. منظور از روش اختصاصی یا روش نشان دهنده پایداری روشی است که فقط داروی تخریب نشده بوسیله آن قابل اندازه گیری باشد و مولکول های ناشی از تخریب در آن ایجاد داخل نکند. بنابراین بهترین و دقیق ترین روش برای تشخیص و ارزیابی ناپایداری شیمیائی عبارت از - تعیین مقدار دارو در محصول دارویی می باشد. بدیهی است انجام این کار از عهده دارو ساز داروخانه خارج است ولی از آنجاکه برخی از تغییرات شیمیائی با تغییرات فیزیکی همراه می باشد، لذا دارو ساز می تواند با بررسی ارگانولپتیک بوجود ناپایداری پی ببرد. باید بخاطر داشت، تغییرات فیزیکی از قبیل بوورنگ و پیدایش کدورت و رسوب در محصول ممکن است به واسطه تغییر شیمیائی نباشد. بهر صورت، هرگونه تغییر باید بعنوان ناپایداری محصول تلقی گردد. هرگاه تغییری از لحاظ فیزیکی در یک محصول پدید آید که علت آن در برچسب محصول توضیح داده نشده باشد، در این صورت ممکن است تخریب شیمیائی نیز صورت گرفته باشد لذا محصول ناپایدار تلقی گشته و از دادن آن به بیماران باید خودداری گردد. رشد میکروبها و آلودگی بیش از

اندازه نیز ممکن است ظاهر محصول را تغییر دهد. بطور کلی هرگونه تغییر عمده در ویژگی‌های فیزیکی از قبیل رنگ و بونشانه، ناپایداری محصول می‌باشد. آثار و نشانه‌های ناپایداری در فراورده‌های دارویی گوناگون بقرار زیر است :

الف- اشکال دارویی جامد: رطوبت محل نگهداری برای اشکال جامد باید کم باشد. بنابراین لازم است در بسته بندی‌های غیر قابل نفوذ به رطوبت و یا ظروف کاملاً "مسدود و سر بسته" نگهداری شوند. وجود بخار و قطرات ریز آب در جدار ظرف و یا بهم چسبیدن محصول در داخل ظرف، نشانه آنست که شرایط نگهداری آن نادرست و نامناسب می‌باشد. برخی از داروهای جامد در برابر رطوبت به شدت حساس و ناپایدارند از این رو سازندگان، در داخل ظرفهای آنها مواد خشک کننده (رطوبت گیر) قرار می‌دهند. بنابراین در نسخه پیچی این داروها باید بسیار دقت شود. از نشانه‌های ناپایداری بعضی از اشکال دارویی جامد، وجود تبلوراتی در جدار ظرف و یا روی شکل دارویی می‌باشد. بعنوان مثال، آسپیرین در اثر هیدرولیز به اسید سالیسیلیک تبدیل می‌گردد. اسید سالیسیلیک حاصله ممکن است تصعید شده و در جدار ظرف دارو یا روی قرص آسپیرین، متبلور گردد.

کپسول‌ها با پوسته ژلاتینی سخت و نرم : مهمترین علامت ناپایداری نرمی یا سفتی پوسته می‌باشد. یکی دیگر از علائم ناپایداری، تورم بسته بندی کپسول در اثر ایجاد گاز می‌باشد.

قرص‌های بدون روکش : نشانه‌های ناپایداری فیزیکی قرصهای بدون روکش عبارتند از: فرسایش زیاد وجود گرد و تکه‌های زیاد در ته ظرف - وجود شکافهایی در سطح قرص‌ها - متورم شدن - تغییر رنگ - چسبیدن قرصها بیکدیگر - پیدایش تبلورات در جدار ظرف یا سطح قرص‌ها .

قرص‌های ر وکش دار: وجود شکافها - چسبندگی - خرد شدن از علائم ناپایداری فیزیکی بشمار می‌رود. گردها و گرانول‌های خشک که پیش از مصرف بصورت فرآورده مایع بکار برده نمی‌شوند: تشکیل توده، کیک در داخل ظرف و تغییر رنگ از نشانه‌های ناپایداری آنهاست.

گردها و گرانولهای نیکه پیش از مصرف بصورت فرآورده‌های مایع (محلول یا سوسپانسیون) درآورده می‌شوند: معمولاً "انتی بیوتیک‌ها و ویتامین‌ها بصورت مذکور عرضه می‌شوند. این محصولات فوق العاده به رطوبت حساس هستند. از آنجاکه این گردها و گرانول‌ها در ظروفی عرضه میشوند که بهنگام مصرف در همان ظروف فرآورده مایع درآورده می‌شوند، معمولاً "کمتر در معرض رطوبت قرار می‌گیرند. با اینحال، تشکیل کیک و یا وجود بخار و قطرات مایع در داخل ظروف نشانه ناپایداری است و چنین محصولی نباید مصرف گردد. از علائم دیگر ناپایداری بوهای غیر عادی می‌باشد.

گردها و گرانول‌ها و قرصهای جوشان (افروسانت) : این فرآورده‌ها به شدت در برابر رطوبت حساسند. تورم و پیدایش فشار در اثر تماس با علامت بارز ناپایداری بوده و نشانگر آنست که قسمتی از خاصیت افروسانی محصول

بطور زودرس از بین رفته است.

ب - اشکال داروئی مایع: از مهمترین ویژگی‌های فراورده‌های مایع، یکنواختی و عاری بودن از آلودگی شدید میکروبی است. وجود کدورت و رسوب در محلولها، تشکیل کیک غیر قابل پخش در سوسپانسیونها - جدائی فازها در امولسیونها (شکسته شدن امولسیونها) و سایر تغییرات ارگانولپتیک از عمده ترین نشانه‌های ناپایداری بشمار می‌آیند. رشد میکروبها در فراورده‌های مایع ممکن است همراه با تغییر رنگ کدورت و تشکیل گاز باشد.

محلولها، الیکسیرها و شربت ها: تشکیل رسوب و گازورشد میکروبها از علائم مهم ناپایداری این فراورده‌ها محسوب میگردد.

امولسیونها: شکسته شدن امولسیون یعنی جدائی فاز روغنی از فاز آبی، عمده ترین نشانه ناپایداری است. باید توجه داشت شکسته شدن امولسیون با کرمی شدن آن تفاوت دارد. چه، در حالت اول، محصول با بهم زدن معمولی بصورت یکنواخت در نمی‌آید در صورتیکه در حالت دوم، محصول را با بهم زدن می‌توان باسانی بصورت یکنواخت درآورد.

سوسپانسیونها: تشکیل توده، جامد یا کیک در ته ظرف که با بهم زدنهای معمولی غیر قابل پراکندن می‌باشد، از علائم عمده ناپایداری بشمار میرود. وجود بلورهای نسبتاً "درشت نیز نشانه رشد بیش از اندازه بلورها و حاکی از ناپایداری محصول است.

تنشورها و عصاره‌های مایع: این فراورده‌ها معمولاً "تیره رنگ و غلیظ می‌باشند. بنابراین - بررسی وجود رسوب که از نشانه‌های مهم ناپایداری آنهاست، باید با دقت زیاد صورت پذیرد.

مایعات سترون (استریل): استریلیته (سترونی) این مایعات در طول مدت نگاهداری باید محفوظ بماند. با وجود اینکه الودگی‌های میکروبی را در این مایعات نمی‌توان با چشم تشخیص داد ولی وجود هرگونه کدورت، تغییر رنگ، ذرات ریز و گاز می‌تواند آنها را از نظر آلودگی میکروبی مشکوک سازد. محلولهای سترون چشمی و پارانترا (تزریقی) باید زلال و شفاف باشند. وجود هرگونه نقص از قبیل ترک و درز در ظرف و درپوش این محلولها ممکن است موجب الودگی آنها شده باشد.

پ - اشکال داروئی نیمه جامد (کرم ها و پمادها و شفاف ها): مهمترین علائم ناپایداری در این محصولات، تغییر رنگ و تغییر قابل توجه در ویسکوزیته (قوام) و بوی آنهاست.

کرم‌ها: کرم‌ها معمولاً امولسیون و حاوی آب و روغن می‌باشند. مهمترین نشانه‌های ناپایداری آنها شکستن ساختمان امولسیونی، رشد بلور، تبخیر آب و آلودگی‌های شدید میکروبی است. پمادها: علائم ناپایداری آنها عبارتند از تغییر ویسکوزیته (قوام) و جدا شدن مقادیر زیاد مایع و تشکیل ذرات زیر و خشن.

شیاف ها : نرمی و سفتی بیش از حد از نشانه های آشکار ناپایداری شیاف ها است . وجود لکه های روغنی در بسته بندی شیاف های یکی دیگر از علائم ناپایداری محسوب می شود . وجود دایم لکه ها هشدار است برای داروساز تا در صورت لزوم بسته بندی را باز کند و شدت ناپایداری را در شیاف ها ارزیابی نماید . معمولاً^۳ بجز استثنا هائی شیاف های با پایه روغنی در یخچال نگهداری می شوند .

۴- اتخاذ روش صحیح در بسته دوباره و اختلاط ورقیق کردن: این کارها چون بدست داروساز

صورت می گیرد، لذا مسئولیت آن بعهده وی خواهد بود.

بسته بندی دوباره: بطور کلی خارج کردن دارو از بسته بندی اصلی و بسته بندی دوباره، آنها کار درستی نیست . با اینحال، اگر چنین کاری ضرورت داشته باشد باید با کارخانه سازنده محصول در مورد مسائل و مشکلات احتمالی مشورت گردد. در این موارد باید از مواد بسته بندی مناسب بهره گرفته شود و شرایط مناسب نگاهداری و عمر مفید دارو در بسته بندی جدید نوشته شود در بسته بندی ها تکدزی باید به رهنمودهای زیر توجه گردد :

- بهره گیری از مواد بسته بندی مناسب .

- اگر پایداری محصول در بسته بندی جدید مشخص نشده باشد، در هر بسته بندی فقط مقداری از محصول

دست بیمار داده میشود که پس از مدت محدودی مورد مصرف قرار گیرد.

- در پرچسب بسته بندی تک دزی باید شماره، ساخت و تاریخ انقضای مصرف محصول قید گردد.

- اگر یک دز از محصول داروئی استریل از ویال حاوی چند دز داخل سرنگ یکبار مصرف کشیده شود،

باید تا ۲۴ ساعت مصرف گردد در غیر این صورت باید دور ریخته شود.

- هرگاه محصولی مدتی بیش از مصارف فوری دوباره بسته بندی شده باشد، لازم است نام کارخانه سازنده

محصول، شماره ساخت، تاریخ بندی دوباره، تاریخ انقضای عمر مفید، اسامی افراد بسته بندی کننده

و کنترل کننده ثبت گردد.

رقیق کردن و اختلاط : برای جلوگیری از هرگونه ناپایداری و ناسازگاری بهنگام رقیق کردن

محصولات داروئی و اختلاط دویا چند فراورده داروئی بایکدیگر، باید دقت ویژه ای مبذول داشت . تنتورهای

از قبیل تنتور بلادون و تنتور دیژیتال دارای درجه، الکلی بالایی باشند . بالا بودن درجه، الکلی برای محلول

بودن مواد موثره این تنتورها ضرورت دارد. اختلاط این تنتورها با فرآورده های مایع و یا رقیق کردن آنها

ممکن است سبب رسوب مواد موثره آنها گردد. بطور کلی چون پایداری شیمیائی اینگونه محصولات مخلوط

و رقیق شده معلوم و مشخص نیست، حتی باید از تهیه و استعمال آنها اجتناب گردد. زیرا اگر ناسازگاری در این

محصولات بوجود آید، مسئول آن داروساز خواهد بود.

سوسپانسیونهای خوراکی انتی بیوتیک ها را نباید با محصولات دارویی دیگر مخلوط کرد. در اختلاط داروها با محلولهای تزریقی وریدی باید نهایت دقت مبذول گردد. بدلیل مسائل سترونی و پایداری شیمیائی، اینگونه محلولها بجز مواردی که مشخص شده باشد، باید حداکثر تا ۲۴ ساعت پس از تهیه مصرف شوند.

۵- داد ناگاه و آموزش به بیماران: یکی دیگر از وظایف داروسازان، دادن اطلاعات به بیماران در مورد شرایط نگهداری صحیح فرآورده های دارویی و عمر مفید آنها می باشد. بیماران را باید باین نکته متوجه ساخت که پس از انقضای عمر مفید دارو نباید آنرا مصرف کنند.

وظایف مذکور گرچه ساده مینماید ولی خطیر میباشد زیرا سهل انگاری ممکن است پی آمدا گوازی داشته باشد.

گذشته از اینکه یک محصول دارویی در مدت عمر مفید خود باید دارای پایداری شیمیائی قابل قبولی باشد باید از لحاظ فیزیکی و میکروبی و درمانی نیز پایدار بوده و سمیت آن نیز در طول عمر مفید افزایش چشمگیری نباشد. در این قسمت پایداری شیمیائی به تفصیل شرح داده میشود و به پایداری فیزیکی نیز مختصراً پرداخته خواهد شد. بررسی این مسائل از مسئولیت ها و وظایف داروسازان اکادمیک و صنعتی می باشد زیرا تهیه محصولات دارویی پایدار از وظایف این دسته محسوب میگردد.

پایداری شیمیائی داروها:

اهداف بررسی ثبات شیمیائی داروها عبارتند از: بررسی واکنش هائیکه منجر به تخریب داروها میشود (واکنش های تخریبی) - بررسی سرعت واکنش ها و عوامل موثر در آنها (سینتیک شیمیائی) - مطالعه راههای جلوگیری و بابه حداقل رساندن سرعت این واکنش ها (تثبیت) - تعیین عمر مفید داروها. آشنائی داروسازان داروخانه بویژه داروسازان بیمارستانی نیز با اصول مذکور در عرضه خدمات درمانی بهتری تاثیر خواهد بود.

واکنش های تخریبی داروها: واکنش های شیمیائی که موجب تخریب داروها میشوند عبارتند از:

سولولیز (تیدرولیز) - اکسیداسیون - فتولیز - پلیمریزاسیون - ایزومریزاسیون - دئیدراتاسیون - دکرپوکسیلاسیون و.....

سولولیز: متلاشی شدن مولکولهای دارو و اکسپیان بوسیله حلال را سولولیز می نامند. چون غالباً " حلال داروها آب میباشد، بنابراین در این موارد بجای سولولیز کلمه تیدرولیز بکار برده میشود. داروهائیکه در ساختمان مولکولی خود دارای یکی از گروههای استر، امید، لاکتون، لاکتام، اکسیم، ایمید و مالونیل اوره باشند بوسیله مولکولهای آب تخریب میشوند (تیدرولیز میشوند). ذیلاً تعدادی از داروها و گروههای قابل تیدرولیز آنها ذکر میشود:

استر: اسپیرین- اتروپین- کوکائین- تتراکائین - بنزوکائین- پروکائین- فیزوستیگمین- متیل دوپا- دگزامتازون- سدیم فسفات- سولفات استرون- نیتروگلیسرین .

امید: پروکائین-امید- سالیسیلامید- کلرامفیل- نیاسین-آمید- دیبوکائین- ارگومتین- سدیم بنزیل پنی سیلین- سولفونامیدها .

لاکتون: پیلوکارپین- اسپیرونولاکتون

لاکتام: پنی سیلین-ها- سفالوسپورین-ها- بنزودیازپین ها .

اکسیم: اکسیم استروئیدها

ایمید: اتوسوکسیمید- گلویتیمی

مالونیل اوره: باربیتوراتها

سرعت ثیدرولیز معمولاً تحت تاثیر غلظتهای یون ثیدروژن و یون ثیدروکسیل قرار میگیرد و از این رو این یونها اثر کاتالیتیک دارند. معمولاً یک دارودریک pH یا محدوده معینی از pH بیشترین پایداری را دارد.

راههای جلوگیری از ثیدرولیز (روشهای تثبیت داروها در برابر ثیدرولیز):

الف - تهیه شکل دارویی مناسب: داروهای حساس به ثیدرولیز به شکل دارویی جامد تهیه میشوند مانند

اسپیرین .

ب - تنظیم pH محلول در pH پایداری دارو: مناسبترین pH برای سولفات اتروپین ۳/۸- کلریدرات

پروکائین ۳/۶- بنزوکائین ۴/۹ و سنکو کائین ۵ می باشد. بهتر است از تامپونها برای تنظیم pH استفاده

شود. باید دانست علاوه بر پایداری، جذب و اثر درمانی نیز به pH بستگی دارد. بعنوان مثال، داروهای

چشمی فیزوستیگمین، اتروپین و پیلوکارپین از یک سو در pH های پائین پایداری ندارند و از سوی دیگر در pH

های قلیائی بشکل باز و محلول در چربی هستند که بیشترین فعالیت درمانی را دارند ولی در این pH ها (pH های

قلیائی) سرعت ثیدرولیز می شوند و اثر تحریکی و درد آور در چشم ایجاد می کنند. در اینگونه موارد pH محلول

باید طوری انتخاب شود که دارو علاوه بر اینکه پایداری قابل قبول داشته باشد دارای فعالیت درمانی مناسب

نیز باشد. مثلاً "پیلوکارپین در pH = ۹ با اندازه ۹۹٪ غیریونیزه یعنی بشکل فعال درمانی وجود دارد در حالیکه

حداکثر پایداری آن در pH = ۴ است که در این pH فقط ۱٪ دارو به شکل غیریونیزه است. pH ۹ از نظر هم

سرعت ثیدرولیز و هم دردناکی برای چشم مناسب نیست . در صورتیکه اگر pH محلول را توسط تامپونی با قدرت

تامپونی ضعیف در pH = ۵ (با استفاده از تامپون اسیدبوریک) تنظیم کنند پس از چکاندن قطره به چشم ، چون

قدرت تامپونی محلول ضعیف است، به زودی pH آن به pH چشم (۷/۴) می رسد که در آن pH ۷/۸ دارو بشکل

فعال دارویی می باشد.

پ: کمپلکس کردن دارو: بعضی از داروها را میتوان بوسیله کمپلکس کردن بابرخی عوامل در برابر ئیدرولیز محافظت کرد. مثلاً "بنزوکائین با کافئین یک کمپلکس محلول در آب ایجاد میکند که سرعت ئیدرولیز آن $\frac{1}{100}$ سرعت ئیدرولیز بنزوکائین آزاد است. کافئین از دو طریق مانع ئیدرولیز بنزوکائین در کمپلکس میشود: (۱) کافئین یک مولکول درشت است و از طریق ممانعت فضائی مانع هجوم یون های ئیدروکسیل میشود. (۲) توزیع الکترونی را در بنزوکائین طوری تغییر می دهد که یون های ئیدروکسیل را دفع کند. پروکائین و آمتوکائین نیز با کافئین کمپلکس پایدار تشکیل میدهند. از این رو، در محلول های تزریقی بیحس کننده های موضعی از کافئین بعنوان تثبیت کننده دارو استفاده میشود. بتاسیکلودکسترین با بیحس کننده های موضعی کمپلکس تشکیل میدهد و اثر تثبیتی آن روی بنزوکائین بیشتر از کافئین می باشد. موادی از قبیل پلی وینیل پیرولیدون و N,N دی متیل استامید (DMA) و دی متیل اوره و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ و اوره و تیواوره و اسید دوزوکسی کولیک و اسید کولیک نیز با بیحس کننده های موضعی کمپلکس بوجود می آورند ولی قدرت تثبیتی آنها کمتر از کافئین است. کلرئیدرات پروکائین با پروکائین ایجاد کمپلکس میکنند و پایداری پروکائین در کمپلکس بیشتر از حالت آزاد است.

ت: استفاده از سورفکتانت ها: اگر غلظت سورفکتانت ها در محلول از یک حد که بنام CMC (غلظت بحرانی تشکیل میسل) نامیده میشود، فراتر رود، مولکول های یون های سورفکتانت با یکدیگر مجتمع میشوند. این مجتمع ها بنام میسل خوانده میشوند. میسل ها توانائی سولوبیلیزاسیون (انحلال) داروها را دارند. داروی سولوبیلیزه شده در میسل ها در برخی موارد پایداری و اثر داروی آزادگاهی نیز با پایداری و اثر آن می باشد. در شکل زیر میسل های یونی و غیر یونی و نیز محل های قرار گرفتن مولکول دارو ها در آنها دیده میشود:



اثر تثبیتی سورفکتانت ها به عوامل چندی بستگی دارد که از آن جمله میتوان به میزان تمایل دارو به آب ، نوع سورفکتانت (یونی یا غیر یونی) ، طول زنجیر سورفکتانت ، نوع مهاجم یا عامل تخریب دارو (OH^- , H^+) و محل سولوبیلیزاسیون دارو در میسل اشاره کرد.

در اینجا مثال هایی از اثر تثبیتی سورفکتانت ها ذکر می شود. تاثیر سورفکتانت های مختلف در تثبیت محلول آبی بنزو کائین متفاوت است . سورفکتانت آنیونی مثل سدیم لوریل سولفات ، نیمه عمـرئیدرولیز بنزو کائین را هجده برابر در مقایسه با محلول آبی داروی بدون سورفکتانت افزایش می دهد. چون بنزو کائین تمایل زیادی بآب ندارد (حلالیت آن در آب کم است) ، لذا وقتی در مجاورت میسل ها قرار میگیرد ، وارد آنها شده و در لایه مشبک میسل ها سولوبیلیزه (حل) میشود و چون سطح میسل ها بار الکتریکی منفی دارد ، با دفع یونهای مخرب (مهاجم) OH^- از ئیدرولیز مصون می ماند. ستیل تری متیل آمونیوم بروماید (CTAB) یک سورفکتانت کاتیونی (دارای بار الکتریکی مثبت) است و اثر تثبیتی آن در مقایسه با سورفکتانت آنیونی (سدیم لوریل سولفات) کمتر می باشد و نیمه عمر ئیدرولیز بنزو کائین را ۱۰ برابر افزایش میدهد. زیرا سطح میسل های CTAB دارای بار مثبت است و نمی تواند مانع هجوم یون مهاجم OH^- شود. بنزو کائین در قسمت ئیدرو فیل میسل های غیر یونی سولوبیلیزه میشود و نیمه عمر ئیدرولیز آن ۵ برابر افزایش می یابد. در این میسل ها بنزو کائین در قسمت محیطی (قسمت ئیدرو فیل) آنها جای میگیرد و از این رو در معرض هجوم عامل تخریب قرار میگیرد.

متانتلین بروماید یک داروی پاراسمپاتومیمتیک است که در آب بخوبی حل می شود (اگر در ۱۰ میلی لیتر آب) . این دارو در آب ئیدرولیز می گردد و تخریب ئیدرولیتیک آن بوسیله یونهای H^+ و OH^- تشدید می یابد. چون میزان تمایل متانتلین بروماید بآب خیلی زیاد است ، لذا میسل های کاتیونی و غیر یونی در ئیدرولیز آن تاثیر چندانی ندارند زیرا دارو وارد این میسل ها نمیشود. اما در مجاورت میسل های آنیونی تثبیت می گردد. علت تثبیت دارو بوسیله میسل های آنیونی بدین قرار است : متانتلین بروماید در محلول آبی یونیزه شده و بصورت کاتیون متانتلین و انیون بروماید در می آید. کاتیون متانتلین با سورفکتانت آنیونی تشکیل کمپلکس می دهد و کمپلکس حاصل می تواند در میسل سولوبیلیزه شود. سرعت ئیدرولیز اسیدی (ئیدرولیز بوسیله H^+) بیشتر از سرعت ئیدرولیز قلیائی (ئیدرولیز بوسیله OH^-) می باشد. زیرا سطح میسل دارای بار منفی است و موجب جذب یونهای H^+ می شود در صورتیکه OH^- نمی تواند به سطح نزدیک گردد.

یکی دیگر از عوامل موثر در تثبیت دارو ها توسط سورفکتانت ها عبارت از محل سولوبیلیزاسیون دارو در داخل میسل است . هر چه دارو در محل های عمقی و درونی میسل ها قرار گیرد ، بهتر تثبیت می شود. مثلاً " بنزو کائین بوسیله میسل های غیر یونی بهتر از هوم آتروپین تثبیت می شود زیرا قطبیت آن کمتر است و در قسمتهای درونی میسل ها قرار میگیرد.

بعضی از داروها دارای خاصیت سوفکتاننتی هستند و از این رومولکول های آنها در غلظت های بالا با یکدیگر مجتمع شده و تشکیل میسل می دهند. این خودتجمعی، در میزان پایداری دارو تاثیر می گذارد. مثلاً "ملح سدیم بنزیل پنی سیلین به غلظت 500000 U/ml (300 mg/ml) تشکیل میسل می دهد و در نتیجه ئیدرولیز قلیائی و ئیدرولیز بوسیله مولکول های آب این دارو نسبت به محلول های رقیق تر (که آنها مولکول های دارو مجتمع نیافته اند) کاهش پیدا میکند. لیکن سرعت، ئیدرولیز اسیدی آن افزایش می یابد. زیرا سطح مجتمع های بنزیل پنی سیلین دارای بار منفی است بنابراین OH^- را دفع ولی H^+ را جذب می کند. در محلول های رقیق این دارو (به غلظت کمتر از 8000 u/ml) خودتجمعی وجود ندارد لذا ئیدرولیز بسرعت صورت می گیرد.

ث - کاهش حلالیت دارو: سرعت تخریب داروها به حالت محلول خیلی زیاد است. لذا اگر دارو بطریقی بصورت نامحلول درآید سرعت ئیدرولیز آن کاهش می یابد. مثلاً "بنزیل پنی سیلین با پروکائین تشکیل کمپلکس نامحلول می دهد که پایداری پنی سیلین در این کمپلکس خیلی بیشتر از خود بنزیل پنی سیلین است. برخی از مواد از قبیل سیترات، گلوکونات، سوربیتول و مانیتول دارای خاصیت ئیدروتروپ (آبدوستی) شدید می باشند، افزودن این مواد به آب میتواند حلالیت داروها را در آب کاهش دهد و از ئیدرولیز داروها جلوگیری بعمل آورد. مثلاً افزودن این ماده به سوسپانسیون آبی پروکائین بنزیل پنی سیلین، حلالیت این کمپلکس را کمتر کرده و پایداری پنی سیلین را بیشتر می کند.

ج - انتخاب حلال مناسب: با جایگزین کردن بخشی از آب بوسیله حلال های آلی در فرآورده های محلول میتوان از ئیدرولیز بعضی داروها جلوگیری کرد. مثلاً "فنوباربیتال و دیازپام در حضور حلال های آلی مثل پروپیلین گلیکول و اتانول و گلیسرین کمتر ئیدرولیز می شوند، در برخی موارد استفاده از حلال آلی در محلول های آبی نتیجه معکوس می دهد. مثلاً "ئیدرولیز کلرامفتیکول در محلول های آلی در حضور پروپیلین گلیکول تشدید پیدا می کند.

اکسیداسیون: اگر جسمی با یک گروه یا اتم الکترونگاتیو مانند اکسیژن ترکیب شود یا الکترون بدهد، اکسیده میشود. خارج شدن یک گروه یا اتم الکتروپوزتیو مانند ئیدروژن از جسم نیز اکسیداسیون محسوب میشود. باید توجه داشت که هر واکنش اکسیداسیون همراه با واکنش احیاء نیز می باشد. بعبارت دیگر این دو واکنش مکمل یا لازم و ملزوم یکدیگرند و بدون احیاء شدن یک جسم، جسمی اکسیده نمی شود. از این رو بجای اکسیداسیون غالباً "اصطلاح ردوکسیون- اکسیداسیون یا بعبارت خلاصه تر ردوکس بکار میرود. واکنش های ردوکس، واکنش های بسیار پیچیده ای هستند که با تشکیل رادیکال های آزاد همراه می باشند (رادیکال آزاد به گروهی اطلاق میشود که دارای یک یا چند الکترون فرد آزاد باشد). اکثر داروها به شکل احیاء شده دارای خاصیت درمانی می باشند. بنابراین اکسیژن که حدود بیست درصد هوا را تشکیل می دهد میتواند عامل مهمی در ناپایداری دارو بشمار آید. اکسیداسیون داروها در دمای معمولی بوسیله اکسیژن مولکولی بصورت بطئی و کند صورت می گیرد که این نوع اکسیداسیون بنام اتواکسیداسیون نامیده می شود. داروهایی که بطریق

اُتواکسیداسیون تخریب میشوند عبارتند از: امیکاسین، جنتامایسین، توبرامایسین، دی‌ئیدرواسترپتومایسین، پنی‌سیلین، تتراسیکلین‌ها، کلرئیدرات ادیرامایسین، آمفوتریسین ب، نئومایسین، کانامایسین، نووبیوسین استرپتومایسین، سولفادیازین، سولفاستامید، ویتامین‌های B_1 ، B_2 ، B_{12} ، C، D، A، E، کلرپرومازین و سایر مشتقات فنوتیازین، مرفین، اپومرفین، پنتازوسین، فیزوستیگمین، رزپین، ارگومتین، آدرنالین، نورآدرنالین، ایزوپروتینول، نیتريت ایزوامیل، پروکائین و آمیدهای وابسته، متوکلوپرامید، هپارین، متیل‌دوپا، اسانس‌ها، چربی‌ها و روغن‌های غیراشباع، پارا‌امینوبنزوئیک اسید، ئیدروکورتیزون پردنیزولون، پردنیزون، دکزامتازون، فنیل‌فرین، رزورسینول، پارالدئید، کاپتوپریل.

عوامل موثر بر اتواکسیداسیون: عوامل تشدیدکننده اتواکسیداسیون عبارتند از: میزان غیراشباع بودن مولکول (تعداد پیوندهای دوگانه در مولکول) - وجود کربوکسیل آزاد در مولکول - نورهای ماوراء بنفش - دما - وجود آثار بسیار جزئی (تراس) از کاتیون‌ها و فلزات سنگین بویژه آهن و مس (این کاتیون‌ها با بنام پرواکسیدان نیز نامیده میشوند) - حالت فیزیکی فراورده - دارویی (شدت اکسیداسیون فراورده‌های مایع نیمه جامد بیشتر از فراورده‌های جامد است زیرا مولکول‌های اکسیژن در فراورده‌های مایع و نیمه جامد بهتر رسوخ میکند) روش‌های تثبیت دارو‌ها در برابر اکسیداسیون: این روش‌ها عبارتند از:

الف - حفاظت دارو در برابر نور

ب - خارج کردن اکسیژن: از آنجاکه اکسیداسیون غالباً در محلول آبی دارو‌ها صورت می‌پذیرد لذا لازماً مست اکسیژن حل شده در محلول حداقل رسانده شود. خلالت اکسیژن در 25°C در آب برابر با ۷۵/۵ میلی‌لیتر در لیتر می‌باشد. آب مقطر تازه تهیه شده تقریباً بدون اکسیژن است ولی پس از خفک شدن مقداری اکسیژن در آن حل می‌شود. وارد کردن گاز اینترت مانند نیتروژن و گاز کربنیک میتواند سبب خروج اکسیژن از محلول گردد. گاز نیتروژن سبکتر از هواست و پس از وارد شدن به آمپول و پیش از بسته شدن سرآمپول از محیط خارج میشود. ولی گاز کربنیک سنگین تر از هوا بوده و پس از ورود به آمپول با سانی خارج نمی‌شود. با اینحال، گاز کربنیک این عیب را دارد که پس از حل شدن در محلول میتواند pH آنرا تغییر دهد. تغییر pH محلول در مورد بعضی دارو‌های آمدا مطلوب بدن بال دارد.

ب- تنظیم pH محلول دارو: بعضی از دارو‌ها بطریق دئیدروژناسیون (از دست دادن ئیدروژن) اکسیده میشوند مثلاً:

الکترون + یون ئیدروژن + آدرنالین ارتوکینون (شکل اکسیده شده) $\rightleftharpoons$ آدرنالین (شکل احیاء)

بموجب واکنش فوق تمام دارو‌هایی که به روش دئیدروژناسیون اکسیده میشوند، یون ئیدروژن آزاد می‌کنند. بنابراین، اگر غلظت یون ئیدروژن در محلول افزایش داده شود (بعبارت دیگر pH محلول کاهش داده میشود)

واکنش به سمت چپ سوق داده می شود یعنی اکسیداسیون مهارگشته و دارو تثبیت می گردد. به همین علت پایداری محلول آدرنالین درپهاش ۴ نسبت به پهاش ۶ تا دو برابر افزایش می یابد. محلول های رینوفلاوین و اسید اسکوربیک نیز در پهاش های ۳ تا ۴ بیشتر از پهاش های بالاتر برابر اکسیداسیون مقاومت نشان میدهند. باید توجه داشت پهاش مناسب برای پایداری داروها متفاوت بوده و از طریق بررسی پایداری تعیین می شود.

ت - استفاده از آنتی اکسیدان ها: آنتی اکسیدان ها موادی هستند که داروهای حساس به اکسیداسیون را در برابر اکسیداسیون محافظت می کنند. بعضی از آنتی اکسیدان ها احیاء کننده بوده و آسانتر از دارو اکسیده می شوند بعبارت دیگر پتانسیل اکسیداسیون بیشتری نسبت به دارو دارند و از این رو دارو در برابر مواد اکسیدان و اکسیژن محافظت می کنند. برخی دیگر بعنوان مهارکننده رادیکال آزاد عمل کرده و از تشکیل رادیکال آزاد را که برای اکسیداسیون ضرورت دارد جلوگیری بعمل می آورند. آنتی اکسیدان های محلول در آب برای جلوگیری از اکسیداسیون محلول بی داروها و آنتی اکسیدان های محلول در روغن جهت ممانعت از اکسیداسیون فراورده های دارویی نیمه جامد (پما و کرم) بکار می روند. آنتی اکسیدان هایی که معمولاً برای محلول بی داروها مورد مصرف قرار می گیرند عبارتند از: سولفیت سدیم، متابی سولفیت سدیم، بی سولفیت سدیم، تیوسولفات سدیم، فرمالدئید سولفو کسيلات سدیم، اسید اسکوربیک، اسید ایزو اسکوربیک، تیوگلیسرول، اسید تیوگلیکولیک کلریدرات سیستئین و استیل سیستئین.

آنتی اکسیدان های محلول در روغن که معمولاً در فراورده های دارویی نیمه جامد کاربرد دارند عبارتند از: پالمیتات اسکوربیل، ثیدروکینون، گالات پروپیل، ثیدروکسی ایزوبوتیل، ثیدروکسی تولوئن بوتیل، الفاتو کوفرول، اسید نوردی ثیدروگوآئین و سیتین.

برخی از مواد دارای خاصیت آنتی اکسیدانی نبوده ولی اگر همراه با آنتی اکسیدان ها بکار روند، سبب تقویت اثر آنتی اکسیدانی آنها میشوند. این مواد بنام تقویت کننده ها آنتی اکسیدان ها نامیده میشوند.

مکانیسم عملکرد آنها عبارتند از:

- از طریق تشکیل کمپلکس با کاتیون های فلزات سنگین (پرواکسیدان ها) مانند اتیلن دی آمین تتراستیک اسید (EDTA) و N_2O دی ثیدروکسی اتیل گلیسین.

- از طریق کاهش فعالیت اکسیژن مانند پلی وینیل پیرولیدون که با افزایش ویسکوزیته دیفوزیون اکسیژن را به محلول دارو کاهش میدهد.

فتولیز: متلاشی شدن مولکول های دارو بوسیله انرژی نورانی را فتولیز می گویند. پرتوهای نور که بصورت امواج الکترومغناطیه تیک می باشد، انرژی لازم برای تخریب دارو را فراهم می آورد. انرژی پرتوهای الکترومغناطیه تیک با طول موج آنها نسبت معکوس دارد. پرتوهای الکترومغناطیه تیک را بر حسب میزان انرژی آنها چنین میتوان طبقه بندی کرد:

پرتوهای زیرقرمز > پرتوهای مرئی > پرتوهای فرابنفش > پرتوهای ایکس > پرتوهای گاما
طول موج های مورد بحث در داروسازی برحسب نانومتر (میلی میکرون) بقرار زیرند:

امواج فرابنفش (UV) ۵۰ تا ۴۰۰ نانومتر (nm)

امواج مرئی (VIS) ۴۰۰ تا ۷۵۰ نانومتر (nm)

امواج زیرقرمز (IR) ۷۵۰ تا ۱۰۰۰۰ نانومتر (nm)

هریک از این پرتوها به تناسب انرژی که دارند اثرات گوناگونی در مولکول‌های گذارند مثلاً "انرژی پرتوهای زیرقرمز دور و میانی به اندازه‌ای است که فقط می‌توانند حرکات انتقالی و چرخشی در مولکول‌ها بوجود آورند. پرتوهای نزدیک زیرقرمز و پرتوهای مرئی می‌توانند در مولکول‌ها حرکات نوسانی و ارتعاشی بوجود آورند یعنی در اتم‌هایی که مولکول را به وجود آورده اند باعث حرکات نوسانی و ارتعاشی می‌شوند. اما پرتوهای فرابنفش چون انرژی بیشتری دارند می‌توانند الکترون‌های خارجی مولکول‌ها را جابجا کنند و سبب گسستن پیوندهای شیمیایی شوند و عملاً "همین پرتوها هستند که باعث تخریب داروها می‌شوند. مهمترین واکنش هائیکه بوسیله پرتوهای نورانی بویژه UV انجام می‌گیرند و باعث تخریب و فساد داروهای شونده عبارتند از: فتواکسیداسیون، فتوایدرولیز و فتوپلیمریزاسیون.

الف - فتواکسیداسیون: کلرپرومازین و سپیانوکوبالامین و تتراسیکلین‌ها تحت تاثیر پرتوهای فرابنفش در شرایط آتروبیک (در حضور هوا) اکسیده می‌شوند بدون وجود نور اکسیده نمی‌شوند. محصولات ناشی از فتواکسیداسیون تتراسیکلین‌ها در فرآورده‌های چشمی آنها چشم را به شدت در برابر نور حساس می‌کنند بنابراین، پس از مصرف پمادهای چشمی تتراسیکلین‌ها بهنگام روز بهتر است از عینک‌های گشیشه‌آنها به رنگ زرد کهربائی استفاده شود.

ب - فتوایدرولیز: نیتروپروسیات سدیم که بصورت محلولهای اینفیوژن داخل وریدی در معالجه، افزایش حاد فشار خون مصرف می‌شود اگر در مجاورت نور قرار گیرد سرعت فتایدرولیز می‌گردد، عمر مفید این محلولها در مجاورت نور فقط چهار ساعت می‌باشد. نیتريت آمیل نیز در برابر نور فتایدرولیز می‌گردد.

پ - فتوپلیمریزاسیون: کلرپرومازین در محلولهای خود در شرایط آن آتروبیک (بدون وجود هوا) پلیمریزه می‌شود که همراه با آزاد شدن اسید کلرئیدریک می‌باشد. این پلیمر رنگارغوانی مایل به آبی دارد در بیماران که تحت درمان طولانی با محلول تزریقی کلرپرومازین قرار دارند کبودی محل تزریق بعلت پلیمر این دارو بوده و دردناکی محل نیز در اثر اسید کلرئیدریک آزاد شده می‌باشد.

روش های تثبیت داروهای برابر فتولیز: علاوه بر تنظیم pH و بکارگیری آنتی اکسیدان ها، بسته بندی و ظرف دارو حائز اهمیت است. بنابه توصیه USP ظروف داروهای حساس به نور نباید پرتوهای فرابنفش را عبور دهند. بهترین ظرف شیشه‌ای که طول موجهای کمتر از ۴۵۰ نانومتر را عبور نمی‌دهند و یا خیلی کم عبور میدهند شیشه زرد کهربائی است. ضخامت شیشه کهربائی هر چه بیشتر باشد بهتر مانع عبور پرتوهای نورانی UV می‌گردد.

گاهی فرآورد ه، داروئی روکش مناسب داده میشود تا پرتوهای مزاحم UV را جذب کند و از عبور آن جلوگیری نماید. مثلاً "روی قرصهای سولفا سومییدین روکشی از استات توینیل و اکسی بنزون داده میشود که جاذب اشعه، ماوراء بنفش و مانع عبور آن به قرص میباشد.

تاثیر رادیا سیون در تخریب داروها بعضی از داروها در مقابل گرما بشدت ناپایدارند این دسته از داروها را با استفاده از پرتوهای یونیزان استریل میکنند. معمولاً از بمب کبالت ^{60}Co اشعه گاما منتشر می سازد برای این منظور استفاده میشود. تاثیر دوزهای معمولی اشعه گاما که برای استریلیزاسیون داروها بکار میرود در میزان تخریب تعدادی از داروها (سولفات استرپتومایسین، سولفات پلی میکسین، پروژسترون سولفا، میدها، سولفات آتروپین، انسولین و هپارین) مورد بررسی قرار گرفته است. شدت تخریب از تغییر رنگ مختصر در مورد پروژسترون تا انهدام کامل مولکول در مورد انسولین متفاوت بوده است. اشعه گاما اثر یونیزه کننده در داروها داشته و میتواند باعث تشکیل رادیکال های آزاد که واکنش پذیری فوق العاده زیادی دارند نیز بشود و بدین ترتیب موجبات تخریب داروها را فراهم می آورد. شدت تاثیر در داروهای محلول بیشتر از داروهای جامد است. زیرا در محلولها علاوه بر تشکیل رادیکال های آزاد دارو، رادیکال های آزاد H^+ و OH^- و H_2O^+ نیز بوجود می آیند که اینها هم باعث تخریب دارو میشوند.

پلیمریزاسیون: ترکیب دویا چند مولکول از یک ماده و تشکیل مولکول بزرگتر را پلیمریزاسیون می نامند.

پلیمریزاسیون در مورد برخی از داروها (فرمالدئید و امینو پنی سیلین ها) از واکنش های اصلی تخریب محسوب میشود. وجود ۱۰ الی ۲۰ درصد الکل متیلک از پلیمریزاسیون فرمالدئید جلوگیری میکند. امینو پنی سیلین ها مانند امپی سیلین سدیم در محلولهای غلیظ آبی خود به مرور زمان پلیمریزه میشوند. پلیمر امینو پنی سیلین ها خاصیت الرژی زائی قوی در حیوانات دارد. از این رو میتوان نتیجه گرفت که پلیمریزاسیون نقش موثری در واکنشهای الرژیک امینو پنی سیلین ها در انسان داشته باشد. هر قدر خاصیت بازی گروه امین در امینو پنی سیلین بیشتر باشد، تمایل به دیمریزاسیون نیز زیادتر خواهد بود. تمایل به دیمریزاسیون در امینو پنی سیلین ها بدین قرار است:



در درگاه رادیا سیون (تخریب) داروهائی از قبیل ادرنالین و گلوکز، پلیمریزاسیون از واکنشهای ثانوی محسوب میگردد. اکسیداسیون ادرنالین در پ هاش های اسیدی یک واکنش اصلی بوده که محصول آن آدرنو کروم می باشد که این ماده هم میتواند اکسیده شده و به پلیمرهای قهوه ای یا سیاه تبدیل شود. محلولهای تزریقی گلوکز که پ هاش آنها کمتر از هفت باشد در اثر اتوکلاو کردن برنگ زرد در می آیند. این رنگ مربوط به جسمی است

که از پلیمریزاسیون ۵-تیدروکسی متیل فورفورال که خود حاصل تخریب دکستروز است حاصل میگردد. ایزومریزاسیون: اگر در مولکول یک دارو دست کم یک کربن غیرقرینه وجود داشته باشد دارو دارای فعالیت نوری خواهد بود. کربن غیرقرینه کربنی است که چهار ظرفیت آن بوسیله گروههای یا عوامل مختلف پر شده باشد. مولکولهایی که دارای فعالیت نوری هستند حداقل به دو صورت چپ گرد و راست گرد وجود دارند. معمولاً ایزومرهای چپ گرد از نظر بیولوژیک فعالند. هیوسیامین چپ گرد است و از لحاظ خاصیت مدیریاتی پنج برابر ایزومر راسمیک خود (اتروپین) قدرت دارد. مواد چپ گرد را نمیتوان بصورت محلول بکاربرد زیرا در اثر مرور زمان به مخلوط راسمیک (فاقد فعالیت نوری) تغییر شکل می دهند. سرعت راسمیزاسیون به عوامل چندی از قبیل نور و حرارت و pH ها و نوع حلال بستگی دارد. راسمیزاسیون در نالین چپ گرد در pH های ۱۱ الی ۳ خیلی سریع صورت می پذیرد. راسمیزاسیون در مولکولهاییکه بیشتر از یک کربن غیرقرینه (نامتقارن) دارند ممکن است فقط در یکی از کربن ها اتفاق افتد در این صورت آنرا از اپی مریزاسیون و جسم حاصل را اپی مری نامند. اپی مر دارای فعالیت نوری است زیرا راسمیزاسیون در کربن دیگر صورت نگرفته است. ارگو مترین علاوه بر تیدرولیز، اپی مریزه نیز میشود و به ارگو مترینین نیز تغییر شکل میدهد. ارگو مترینین از لحاظ اثر درمانی ضعیف تراز ارگو مترین است. پیلوکارپین نیز علاوه بر تیدرولیز، اپی مریزه گشته و بصورت ایزوپیلوکارپین درمی آید که فعالیت بیولوژیک ایزوپیلوکارپین کمتر از خود پیلوکارپین میباشد. تتراسیکلین هانیز در معرض اپی مریزاسیون قرار میگیرند. سمیت اپیمر تتراسیکلین ها خیلی بیشتر از تتراسیکلین هاست.

ایزو مریزاسیون هندسی: ایزومرهای سیس و ترانس یک دارو که بنام ایزومرهای هندسی نیز نامیده میشوند، دارای فعالیت درمانی متفاوت هستند. بعنوان مثال، فعالترین ایزومر هندسی ویتامین A ایزومر تمام ترانس آنست. ویتامین A در محلول های آبی مولتی ویتامین علاوه بر اکسیداسیون به ایزومرهای ۶ مونوسیسی و ۶،۴ دی سیسی نیز تبدیل می شود که قدرت (پوتنسی) این دو خیلی کمتر از ایزومر تمام ترانس ویتامین A است.

دکربوکسیلاسیون: جدا شدن CO_2 از مولکول یک جسم را دکربوکسیلاسیون میگویند. محلول تزریقی بیکربنات سدیم در خلال اتوکلاو کردن، گاز کربنیک آزاد می کند که برای جلوگیری از آن لازمست پیش از استریلیزاسیون بمدت یک دقیقه گاز کربنیک در محلول های بیکربنات سدیم وارد گردد. اسید پارامینو سالیسیلیک در دماهای بالاتر از $40^{\circ}C$ دکربوکسیله شده و به متا آمینوفنول که سمیت زیادی دارد تغییر شکل می دهد. واکنش دکربوکسیلاسیون در مورد بعضی از واکنش های ثانوی یا فرعی دگراداسیون محسوب میگردد. مثلاً پروکائین در حضور یونهای تیدروژن بدو "به اسید پارامینو بنزوئیک تبدیل شده و سپس

این اسید در اثر دگر بوکسیلاسیون به انیلین تبدیل می شود. انیلین نیز تحت اثر نور مشتقات تیره رنگ بوجود می آورد. تغییر رنگ محلولهای تزریقی کهنه پروکائین نیز بهمین علت می باشد.

جذب گاز کربنیک هوا: جذب گاز کربنیک هوا بوسیله محلولهای داروئی اهمیت بیشتر از دگر بوکسیلاسیون دارد. جذب CO_2 بوسیله محلول ملاح باربیتورات هاپ هاش آنها را کاهش می دهد و سبب رسوب اسید باربیتوریک آزادی شود.

دئیدراتاسیون: دئیدراتاسیون وجود دارد. در دئیدراتاسیون شیمیائی یک مولکول آب از مولکول دارو جدا شده و یک پیوند دوگانه در مولکول دارو بوجود می آید. پروستاگلاندین E_2 و تتراسیکلین هاباین طریق تخریب می شوند. دئیدراتاسیون فیزیکی عبارت از خارج شدن مولکول آب از ساختمان بلوری دارو است یعنی آب تبلور از شبکه بلوری دارو خارج میگردد. مثلاً "مونوئیدرات تتوفیلین و تریئیدرات امپی سیلین تحت شرایطی دئیدراته شده و به فرم انید (بی آب) تبدیل می شوند. دئیدراتاسیون فیزیکی از دیدگاه بهره دهی درمانی داروها اهمیت دارد. چه فرم انید داروها معمولاً سریعتر از فرم ئیدراته آنها حل می شوند و سرعت جذب آنها بیشتر است.

واکنش های دارو با دارو و دارو با اکسیپیان در اشکال داروئی: واکنش های شیمیائی دارو با دارو و دارو با اکسیپیان در اشکال داروئی بنام ناسازگاری شیمیائی مشهور است. علاوه بر واکنشهای شیمیائی، اختلاط دارو با دارو و دارو با اکسیپیان میتواند موجب واکنش ها و تغییرات فیزیکی گردد و ازین طریق پایداری خود دارو یا داروهای دیگر را کاهش دهد. این واکنش ها را ناسازگاری فیزیکی یا فیزیکوشیمیائی می گویند.

واکنش دارو با دارو: داروهاییکه بار الکتریکی مخالف دارند اگر با یکدیگر مخلوط شوند ایجاد واکنش کرده و اثر درمانی یکدیگر را کاهش میدهند. با از بین می بردن زیر فهرست مختصری از اسامی داروهاییکه بار مثبت (کاتیونی) و بار منفی (انیونی) دارند و با یکدیگر ترکیب شده و هم دیگر را خنثی میکنند دیده میشود:

کاتیون	انیون	کاتیون	انیون
پروکائینامید	دی فنیل هیدانتوئین سدیم	کلرئیدرات کلر پرومازین	هپارین سدیم
پروکائین	تیوپنتون سدیم	کلرئیدرات پرومتازین	سدیم کلوکزاسیلین
کلرئیدرات تیتروکسی	پنی سیلین	فسفات کدئین	" "
امینو گلیکوزیدها	پنی سیلین ها	کلرئیدرات افدرین	" "
جنتامایسین	هپارین		

ناسازگاری فیزیکی: نمونه‌ای از ناسازگاری‌های فیزیکی تغییرپ‌هاش محلول‌ها در اثر افزودن یک دارو به محلول داروی دیگری باشد. اگر ۲۵۰ میلی‌گرم آمینوفیلین به یک لیتر محلول پنج درصد دکستروز افزوده شود پ‌ها ش‌محلول ۲۳/۴ واحد افزایش یافته و به ۸/۵ میرسد. همچنین، افزودن ۵۰۰ میلی‌گرم کلریدرات تتراسیکلین بیک لیتر محلول ۵ درصد دکستروز پ‌هاش محلول را ۲۵/۱ واحد کاهش داده و به ۲/۹ میرساند. این تغییرپ‌هاش از دو نظر اهمیت دارد: (الف) - از نظر حلالیت: بعضی از داروها در محیط قلیائی و برخی دیگر در محیط اسیدی رسوب میکنند و (ب) تغییرپ‌هاش در پایداری داروهای دیگر تاثیر می‌گذارد.

واکنش دارو با اکسیپیان: اگر پلی‌اتیلن گلیکول پایه، شیاف اسپیرین باشد درین صورت اسپیرین عامل استیل خود را به پلی‌اتیلن گلیکول می‌دهد نتیجتاً "عمر مفید اسپیرین در این پایه بمراتب کمتر از پایه کره، کاکائو می‌باشد. نئیدر و کورتیزون در پمادها و کرم‌های که پایه پلی‌اتیلن گلیکولی دارند فقط شش ماه عمر مفید می‌توانند داشته باشند که این کوتاهی عمر مفید از نظر تجارتي مقرون بصرفه نیست. سولفات نئومایسین در پایه کرمی BP (فارماکوپه بریتانیائی) که امولسیون روغن در آب می‌باشد و حاوی سدیم لوریل سولفات است تشکیل کمپلکس می‌دهد که فعالیت درمانی این کمپلکس کمتر از خود نئومایسین می‌باشد. اختلاط محلول‌های تزریقی کلرپرومازین و مرفین سبب پیدایش رسوب میگردد که این رسوب محصول واکنش کلرپرومازین با کلرکزول که بعنوان محافظت کننده در محلول مرفین بکار میرود می‌باشد نیترو فورانتوئین سدیم در محلول‌های ۵ درصد دکستروز تزریقی که حاوی پارابن‌ها می‌باشد رسوب میکند. ماکرومولکول‌های آنیونی از قبیل آلژینات سدیم، ژلاتین، اکاسیا، تراگانیت بدلیل مختلف بعنوان اکسیپیان در فرمولاسیون‌های دارویی بکار می‌روند. این ماکرومولکول‌ها می‌توانند با داروهای گوناگون تشکیل کمپلکس بدهند که در برخی این کمپلکس‌ها سیون از فعالیت درمانی داروی کاهشدهنده. مثلاً "فنوکسی متیل پنی سیلین با ماکرومولکول‌های مذکور ترکیب شده و فعالیت خود را در برابر استافیلوکوک طلائی از دست می‌دهد.

نا پایداری فیزیکی داروها

علل عمده ناپایداری فیزیکی داروها عبارتند از: تغییر حلالیت (رسوب در اثر رقت و تغییر پ‌هاش) پلی‌مرفیسم، تبخیر، جذب ^{آب} و کهنگی.

تغییر حلالیت: رقیق کردن یک محلول دارویی ممکن است حلالیت دارو را تغییر دهد و موجب رسوب آن گردد. برای افزایش حلالیت دارو را در آب از حلال‌های آلی مجاز استفاده میشود که این حلال‌های آلی بنام کمک حلال‌ها یا حلال‌های کمکی (کوسولوان‌ها) نامیده میشوند. با استفاده از کمک حلال‌ها می‌توان دز لازم از داروهای نامحلول را در یک حجم قابل قبول (جهت تزریق) حل کرد. ذیلاً "تعدادی از داروهای تزریقی

که در فرمولاسیون آنها از کوسولوان ها بهره گرفته شده ذکر می گردد.

حلال در محلول تزریقی رزوپین متشکل از دی متیل استامید میزان ۱۰٪ و پلی اتیلن گلیکول ۵٪ و آب مقطر مخصوص تزریق ۸۵٪ می باشد. همچنین حلال محلول های تزریقی لورازپام و دیازپام و دیگوکسین حاوی ۱۰٪ اتانول و ۴۰٪ پروپیلین گلیکول و ۵۰٪ آب است. حلال در محلول تزریقی کلردیازپوکساید عبارتست از ۲۰٪ پروپیلین گلیکول و ۸۰٪ آب. داروهای که بوسیله حلال های کمی در آب حل شده اند در صورت رقیق شدن با آب و مایعات بیولوژیک رسوب می دهند. محلول تزریقی این داروها اگر داخل ورید تزریق شوند تا دارو در خون رسوب کرده و احتمالاً موجب انسداد مویرگ ها گشته و پی آمداگوار برای بیمار خواهد داشت اگر از راه داخل داخل عضلانی تزریق شود در عضله رسوب کرده و موجب کاهش سرعت جذب دارو و نیز افزایش غلظت موضعی دارو شده و تحریک و سمیت موضعی را بدنبال خواهد داشت.

بسیاری از دارو ها الکترولیت ضعیف می باشند بدین معنی که یا اسید و یا ضعیف اند و با املاح آنها. میزان یونیزاسیون و در نتیجه حلالیت و احتمالاً پایداری شیمیائی آنها به pH محیط بستگی دارد. اگر محلول این دارو ها به محلول دارو های دیگر که دارای pH متفاوت می باشند اضافه شود ممکن است در مخلوط حاصل، رسوب تشکیل گردد.

پلی مرفیسم: مواد آلی از جمله دارو ها در شرایط گوناگون ممکن است با شکل مختلف متبلور شوند که این خاصیت را چند شکلی یا پلی مرفیسم مینامند. صفات فیزیکی و شیمیائی اشکال مختلف بلوری یا پلی مرفی های یک دارو با یکدیگر متفاوت است. از جمله این صفات نقطه ذوب و نقطه انجماد و انحلال و حتی رنگ را می توان نام برد. در یک نمونه دارویی ممکن است چند پلی مرف از آن وجود داشته باشند که بعضی از آنها نیم پایدار هستند و تعدادی دیگر پایدار می باشند. تحت شرایطی فرم های نیم پایدار به فرم پایدار تبدیل می گردد. این تبدیل اگر در شکل دارویی صورت پذیرد با احتمال زیاد موجب ناپایداری فیزیکی خواهد بود. مثلاً استات کورتیزون در سوسپانسیون ها در معرض تغییر پلی مرفیک قرار می گیرد و در نتیجه دارو بصورت کیک ته نشین می شود.

تبخیر: بعضی از دارو ها و اکسیپیان ها بعلت داشتن فشار بخار زیاد می توانند در دمای معمولی تبخیر شوند بعنوان مثال می توان از نیترو گلیسرین، الکل ها، کامفر، مانتول، کلرو فورم و اسانس نام برد.

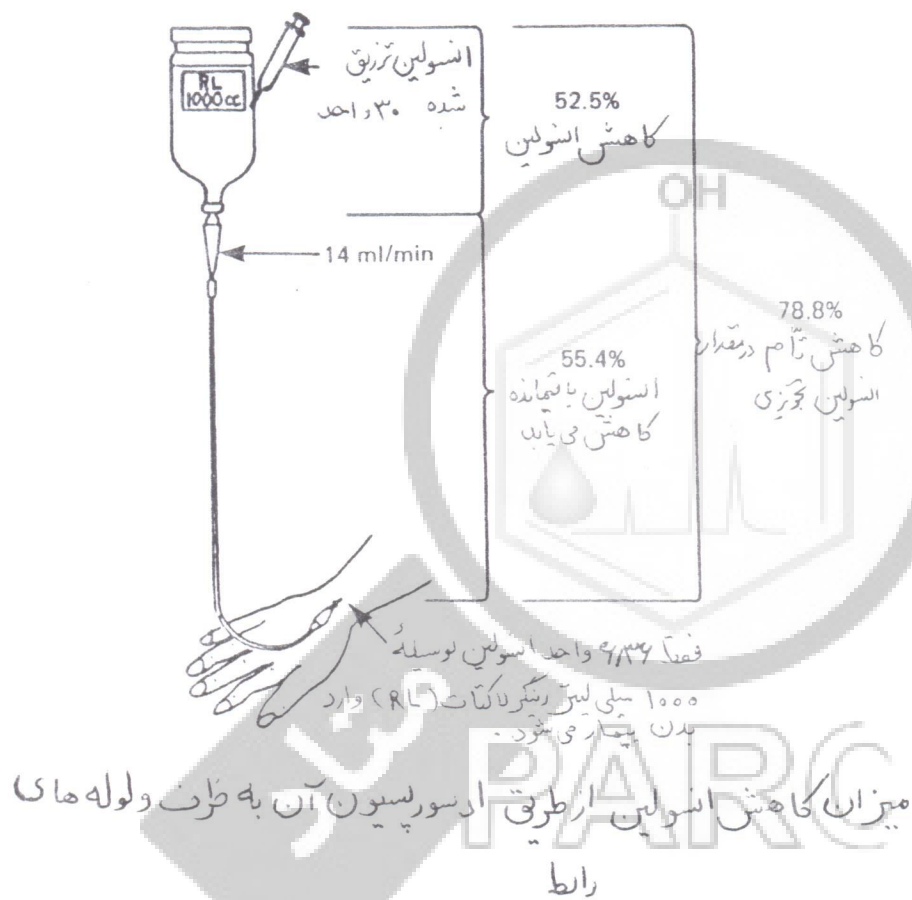
نیترو گلیسرین حتی در ظروف سر بسته تبخیر شده و بخارات آن در بدنه قرص های دیگر رسوخ می کند و بدین طریق قرص ها از لحاظ غلظت ماده موثره با یکدیگر اختلاف پیدا می کنند. یک روش برای جلوگیری از این رویداد استفاده از پلیمر های مثل پلی وینیل پیرولیدون و سلولز میکرو کریستال در فرمولاسیون قرص های نیترو گلیسرین است. نیترو گلیسرین با این ماکرو مولکول ها پیوند شیمیائی ضعیف ایجاد می کند و لذا بدین وسیله از تبخیر آن

جلوگیری بعمل می‌آید.

تبخیر آب: تبخیر آب و حلال از فراورده داروئی محلول موجب تغلیظ آن می‌شود. اگر تبخیر حلال شدید باشد ممکن است محلول به غلظت اشباع برسد و دارو متبلور گردد. تبخیر آب از کرم های روغن در آب منجر به کاهش حجم آن و در صورت تبخیر شدید موجب شکسته شدن امولسیون یا جدائی فازها خواهد شد. برخی از داروهای جامد در شرایط معمولی تمایل زیادی به از دست دادن آب تبلور خود دارند این دسته از مواد جامد داروئی بنام مواد افلورسانت نامیده میشوند. از این رو خاصیت افلورسانس باعث تغلیظ دارو و کاهش وزن تام فراورده داروئی می‌گردد. با بسته بندی مناسب دارو در ظروف کاملاً بسته می‌توان از تبخیر آب جلوگیری کرد.

جذب (ابسورپسیون) آب: بعضی از داروهای جامد می‌توانند در شرایط معمولی بخار آب محیط را جذب کنند و تشکیل محلول دهند، مثلاً "کلرورکلسیم و سیترات پتاسیم دارای چنین خاصیتی هستند. این مواد را دلیکوسانت می‌نامند. برخی از مواد داروهای دیگر خاصیت هیگروسکپی دارند. بدین معنی که بخار آب را از محیط اطراف جذب می‌کنند ولی محلول تشکیل نمی‌دهند مانند عصاره های خشک گیاهی. همچنین، به خاصیت افروسانتی فراورده های افروسانت در محیط های رطوبی لطمه وارد می‌آید.

جذب سطحی (ادسورپسیون) و رسوخ دارو (ابسورپسیون) به ظروف: بعضی از داروهای می‌توانند در سطح ظروف (اعم از شیشه ای و پلاستیکی) و لوله های رابط (در این فیوزن و رییدی) جذب شوند. مثلاً "از سی و احد انسولین تجویزی طبق شکل زیر، ۸/۲۸٪ آن به جدار شیشه و لوله های رابط پلاستیکی ادسوربه شده و فقط ۶/۳۶ واحد آن به بدن بیمار میرسد. اگر پهاش محلول برابر نقطه ایزوالکتریک انسولین باشد جذب سطحی آن به حداکثر میرسد. اگر یک سانتی متر مکعب البومین سرم انسان به محلول اغافه شود، میزان جذب سطحی انسولین را کاهش میدهد و به حدود ۲۰٪ میرساند. البومین در سطح شیشه و پلاستیک ادسوربه شده و سطح را برای جذب انسولین نامساعد می‌سازد. عوامل چندی در میزان ابسورپسیون و ادسورپسیون دارو ها در ظروف دخالت دارند که عمده ترین آنها عبارتند از غلظت دارو در محلول (هرچه غلظت کمتر باشد میزان جذب بیشتر است زیرا مراکز جذب در سطح ظروف محدود است) و پهاش محلول (در مورد داروهای که بصورت زویتریون می‌باشند، میزان جذب در پهاش ایزوالکتریک دارو به حداکثر خود میرسد).



پس از شیشه مهمترین ماده بسته بندی محلولهای تزریقی عبارت از پلی وینیل کلراید (پی وی سی) است. پی وی سی یک پلاستیک سفت می باشد که برای نرم کردن آن از موادی بنام پلاستی سائیز استفاده می شود که این مواد خاصیت ارتجاعی و انعطاف پذیری به پی وی سی می بخشند. از این مواد پلاستی سائیز میتوان دی اکتیل فتالات (DOP) و دی اتیل هگزیل فتالات (DEHP) را نام برد. این مواد می توانند داروهارا جذب (ابسورب) کنند و چون دارای خاصیت لیپوفیلی نیز می باشند لذا داروهای لیپوفیل را بیش تر جذب می نمایند. بعنوان مثال ادرسون ینزودیازپین ها و نیتروگلیسرین از محلولهای سالین نرمال به جدارکیسه های پی وی سی دردمای ۲۲ درجه سانتی گراد مورد برر سی قرار گرفته و درصد کاهش

غلظت داروها پس از هشت ساعت بقرار زیر بوده است :

دارو	غلظت اولیه ($\mu\text{g/ml}$)	% کاهش غلظت	لگاریتم ضریب توزیع دارو بین هگزان و آب
مدازپام	۴۰	۷۶	۲/۹
دیازپام	۴۰	۶۱	۵/۹
نیتروگلیسرین	۲۰۰	۵۴	۵/۲
اکسازپام	۴۰	۲۲	- ۵/۱
نیترازپام	۴۰	۱۵	- ۵/۱

طبق جدول فوق درصد کاهش غلظت داروها با ضریب توزیع داروها بین هگزان و آب رابطه مستقیم دارد که یک ارتباط مرتبه ای می باشد یعنی هر چه ضریب توزیع بیشتر باشد درصد ابسورپسیون نیز بیشتر است. ضریب توزیع میزان لیپوفیلیسیته داروها را نشان می دهد. بنابراین علت عمده ابسورپسیون داروها لیپوفیلیسیته آنها و وجود دو ماده پلاستی سائزر لیپوئیدی مذکور در ترکیب پی وی سی می باشد. سایر مواد پلاستیکی از قبیل پلی اتیلن با دانسیته پائین و پلی اولفین و پلی پروپیلن کم تراپی وی سی داروها را ابسوربه می کنند زیرا خود این مواد پلاستیکی قابلیت انعطاف و شکل پذیری کافی دارند و نیاز به افزودن پلاستی سائزرها (که غالباً "لیپوئیدی می باشند) آنها نیست.

کهنگی: در این بحث منظور از فراورده دارویی کهنه تاریخ مصرف گذشته نیست بلکه منظور از کهنگی اینست که فراورده دارویی پیش از انقضای عمر مفید خود در اثر نگهداری و مرور زمان دستخوش تغییراتی میشود که در بعضی از صفات مهم دارو تاثیر می گذارد. مثلاً "کهنگی باعث طولانی شدن زمان باز شدن و کند شدن سرعت انحلال قرص می شود بدیهی است در مواردی که زمان باز شدن و سرعت انحلال عامل تعیین کننده در بهره دهی درمانی دارو از قرص باشد، کهنگی از اهمیت ویژه ای برخوردار خواهد بود. زمان باز شدن ۱۳ بج از قرص های تازه تهیه شده رزپین در حدود ۳۵ دقیقه بوده است، سه ماه بعد، در ۸ بج از این ۱۳ بج، زمان باز شدن بقدری افزایش یافته بود که غیر قابل قبول بود و در یک مورد این زمان به پنج برابر افزایش یافته بود. بلور های دارو اکسیپیان در فراورده دارو و مرور زمان در معرض تغییرات پلیمر فیک قرار می گیرند و از اینرو زمان باز شدن قرص طولانی گشته و سرعت انحلال آن نیز به کندی صورت می پذیرد.

ناپایداری داروها و پیش داروها در معده و روده

ناپایداری داروها نه تنها پیش از مصرف (در فرآورده های دارویی) همواره یک پدیده نامطلوب و زیان بخش بشمار میرود بلکه پس از مصرف نیز میتواند مسئله آفرین و نامطلوب باشد. در حالیکه ناپایداری داروها چه پیش از مصرف و چه پس از مصرف ناخواسته میباشد لیکن ناپایداری و تجزیه پیش داروها در بدن یک پدیده مطلوب بوده و اساس تهیه و طراحی مولکولهای آنها را تشکیل میدهد. در این مبحث به تجزیه و ناپایداری چند دارو و پیش دارو در لوله گوارش پرداخته میشود.

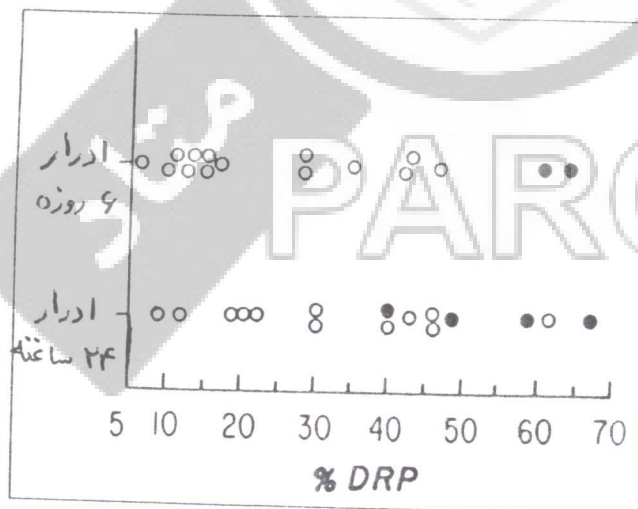
داروها در معده و روده معمولاً دستخوش تیدرولیز اسیدی و انزیماتیک قرار میگیرند. اگر میزان تجزیه و تخریب دارو زیاد باشد بهره دهی درمانی آن کاهش مییابد. پنی سیلین ژ در معده تیدرولیز و غیر فعال میشود، نیمه عمر تیدرولیز آن در پ هاش ۱ کمتر از یک دقیقه و در پ هاش ۲ در حدود نه دقیقه است. ناپایداری متی سیلین نیز در معده مشابه پنی سیلین ژ میباشد. پنی سیلین های دیگر بویژه امپی سیلین بطور قابل ملاحظه ای در برابر تیدرولیز اسیدی مقاوم هستند. سرعت تخریب پنی سیلین ژ با افزایش پ هاش کاهش قابل توجهی پیدا میکند و این دارو در پ هاش روده باریک پایدار است. تیدرولیز و غیر فعال شدن پنی سیلین ژ و متی سیلین در معده سبب میشود که بهره دهی درمانی این داروها بدنبال مصرف خوراکی آنها تقلیل یابد. دیگوکسین در پ هاش اسیدی معده تجزیه و تخریب میشود لذا حتی اگر بصورت محلول از طریق خوراکی مصرف گردد، بهره دهی درمانی آن کامل نخواهد بود. میزان تیدرولیز دیگوکسین در پ هاش ۳ و ۲۷ درجه سانتیگراد پس از نود دقیقه قابل توجه نیست ولی در پ هاش ۱/۲ و ۳۷ درجه سانتیگراد پس از سی دقیقه بیش از هفتاد درصد و پس از نود دقیقه بیش از نود و شش درصد میباشد. بررسی های شیمیائی و کلینیکی نشان میدهد که دیگوکسین در مایعات معدی به دیگوکسی ژنین و مونو و بیس دیژیتوکسوزیدهای مربوطه تیدرولیز میشود و از این رو، بهره دهی و درمانی دیگوکسین پائین میباشد.

هر گاه دارویی در مایعات معدی ناپایدار باشد در این صورت، انحلال سریع دارو در معده موجب کاهش بهره دهی درمانی آن خواهد شد. بررسی ها در مورد تعدادی از استرهای اریترومايسين نشان میدهد که بهره دهی درمانی با سرعت انحلال آنها در شیر و مایعات معدی (پ هاش ۱) رابطه معکوس دارد. سرعت انحلال استر پروپیونیل در پ هاش ۱ کمترین و میزان جذب آن بیشترین است. لذا سرعت انحلال این قبیل داروها بهتر است در معده به حداقل ولی در روده باریک به حداکثر باشد.

داروهای از قبیل ایزوپروترونول و تربوتالین در خلال جذب (عبور) از جدار روده باریک بوسیله آنزیم های موجود در جدار روده با سولفات بصورت کونژوگه در می آیند و به همین علت بهره دهی درمانی این داروها از راه خوراکی بسیار اندک خواهد بود.

میکروبه های گوناگونی که بطور طبیعی در قسمت انتهائی روده باریک (ایلئوم) و کولون وجود دارند،

قادر به انجام واکنش‌های متعدد از جمله واکنش احیاء پیوندهای دوگانه، گروه‌های ازو، الکلی، الدئیدی و ستونی میباشند. از این رو، اگر قسمت مهمی از دز خوراکی یک دارو بعللی (از قبیل کندی جذب دارو یا تجویز آن بصورت شکل دارویی بارش طولانی) به قسمت انتهائی روده باریک رسیده باشد، در این صورت دارو بوسیله فلور میکروبی روده متابولیزه خواهد شد چنانکه در مورد دیگوکسین ملاحظه می‌شود. تقریباً "در ده درصد از بیمارانی که از فرآورده‌های معمولی (با رهش سریع) دیگوکسین استفاده میکنند، بهره‌دهی درمانی این دارو پائین است. این بیماران مقادیر زیادی نیز محصولات احیاء شده دیگوکسین (DRP) (Digoxin reduction products) از ادرار دفع میکنند. همچنین تقریباً "در تمام بیمارانی که فرآورده‌های بارش طولانی (آهسته رهش) دیگوکسین را مورد استفاده قرار میدهند، نیز مقدار دفع DRP زیاد است. شواهد قانع‌کننده‌ای در دست است که نشان میدهد دیگوکسین بوسیله میکروبهای روده‌ای غیر فعال و احیاء میگردد شکل زیر میزان DRP (برحسب درصد دز) دفع شده از ادرار در مدت ۲۴ ساعت و ۶ روز بدنبال تجویز محلول و قرص‌های با رهش سریع و آهسته را نشان میدهد.

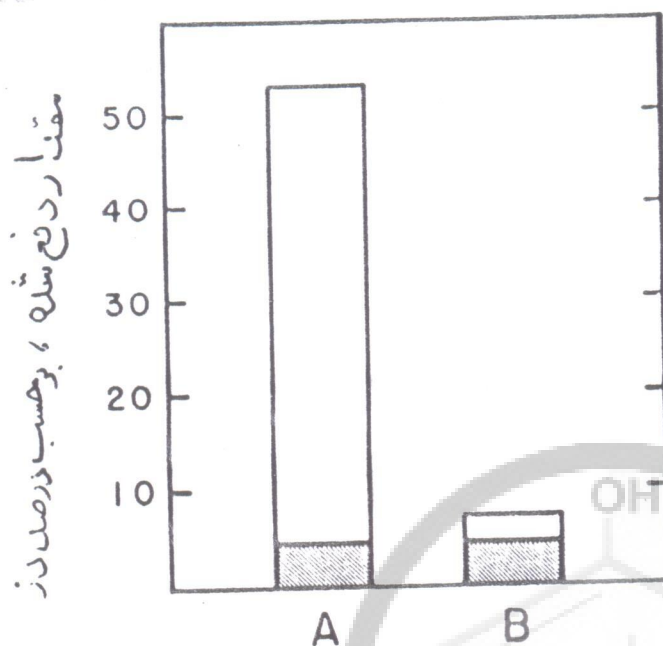


مقدار محصولات احیاء شده دیگوکسین که پس از تجویز خوراکی یک دز ساده از ادرار ۲۴ ساعته و ۶ روزه دفع میشود. ○ : محلول و قرص با سرعت رهش زیاد. ● : قرص با سرعت رهش کم.

لازمه اثر بالینی بعضی از پيش داروها ئیدرولیز آنها به داروهای اصلی در مایعات معدی میباشد .
 کلرازپات پیش داروی نوردیازپام است. نوردیازپام در آب نامحلول میباشد و بدین لحاظ از قابلیت جذبی خوبی برخوردار نیست . لیکن کلرازپات که بصورت نمک دی پتاسیم تهیه میشود سرعت انحلال و حلالیت بالائی دارد. این پیش دارو در پ هاش اسیدی بسرعت به داروی ضد اضطراب نور دیازپام ئیدرولیز میشود تنها محل مناسب برای تبدیل کلرازپات به نوردیازپام مایع اسیدی معده میباشد. اگر کلرازپات نتواند بطور کامل در معده به نوردیازپام تبدیل یابد بصورت تغییر نیافته جذب میشود. کلرازپات فعالیت آرامبخشی جزئی دارد. تجویز توام انتاسیدها با کلرازپات سرعت تبدیل آن به نور دیازپام را کاهش میدهد زیرا انتاسیدها پ هاش محتویات معده را بالا میبرند. بنابراین سرعت رسیدن نور دیازپام به خون کاهش پیدا میکند. با این حال انتاسیدها در میزان تبدیل پیش دارو به داروی اصلی تاثیری ندارند .

کلرامفنیکل در طب اطفال بصورت استرهای پالمیتات و استئارات (پیش دارو) مصرف میشود. حلالیت این استرها در آب کم است و بدین علت مزه ناپسند کلرامفنیکل را ندارند. بنابراین آنها را میتوان بصورت سوسپانسیون خوراکی که تجویز آن در کودکان آسان است، بکار برد. این استرها از قابلیت جذبی خوبی برخوردار نیستند و باید در روده باریک به کلرامفنیکل تبدیل شوند. بررسی های کلینیکی در اطفال مبتلا به عفونتهای باکتریائی شدید که به آنان استرپالمیتات تجویز شده بود نشان داد که بطور متوسط هفتاد درصد پیش دارو به داروی اصلی (کلرامفنیکل) تبدیل میگردد. تبدیل استرها به کلرامفنیکل بوسیله انزیمهای استراز روده ای صورت می پذیرد .

سولفا سالازین ترکیبی است که در آن ۵ آمینو سالیسیلات بوسیله پیوند از و به سولفا پیریدن اتصال یافته است. این ترکیب پس از تجویز خوراکی در خلال عبور از روده باریک بمقدار اندک جذب خون شده و بهمان صورت نیز از ادرار دفع میگردد. قسمت قابل توجهی از آن به سکوم و کولون میرسد و در آنجا پیوند بین ۵ آمینو سالیسیلات با سولفا پیریدن بوسیله باکتریها گسسته و ۵ آمینو سالیسیلات آزاد میشود. گسستن پیوند از و که یک واکنش احیاء میباشد و آزاد شدن ۵ آمینو سالیسیلات برای بروز اثر درمانی سولفا سالازین اهمیت فراوان دارد . بررسی هائی که پیش و پس از کولکتومی تا م بر روی یک بیمار صورت گرفته نقش اساسی فلور میکروبی را در تبدیل (متابولیسم) سولفا سالازین بخوبی روشن میسازد . مقدار سولفا سالازین تغییر نیافته که از طریق ادرار دفع میگردد، پس از جراحی بدون تغییر و ثابت میماند لیکن مقدار دفع سولفا پیریدن که پیش از جراحی چهار و هشت درصد دز میباشد پس از جراحی کاهش قابل ملاحظه پیدا کرده و به ۳ درصد دز تقلیل مییابد (به شکل زیر دقت شود). میزان ۵ آمینو سالیسیلات دفع شده از ادرار نیز در این بیمار پس از جراحی بمراتب کمتر میباشد .



مقدار دفع ادراری سولفا سالازین (ناحیه تیره
رنگ) و متابولیت مربوطه، سولفا پیریدین،
(ناحیه سفید) در یک بیمار پیش (A) و
پس (B) از کولونیتی.

اگر یک پیش دارو نتواند در مایعات معدی روده‌ای و یا در جدا روده بطور موثر و کامل به داروی اصلی تبدیل شود، در این صورت مقدار زیادی از پیش دارو به جریان عمومی خون میرسد. تبدیل شیمیائی و آنزیمی پیش دارو به داروی اصلی در خون و یافتها غالباً "محدود" میباشد و پیش دارو ممکن است به ترکیبات غیر فعال تبدیل گشته و یا بصورت تغییر نیافته از ادرار دفع شود. چون پیش داروها معمولاً دارای اثر بالینی اندک یا فاقد اثر میباشد، از این رو این رویداد موجب کاهش بهره‌دهی داروی اصلی خواهد بود. این رویداد در مورد پیش داروهای اریترومايسين مسئله آفرین بوده است. اریترومايسين باز در مایعات اسیدی معده ناپایدار بوده و لذا بهره‌دهی درمانی آن کم میباشد. انواع پیش داروهای استری اریترومايسين جهت پیدا کردن پیش داروهائی با سرعت رهش کم در مایع اسیدی معده و پایدار در محیط اسیدی و با حلالیت چربی مناسب، مورد بررسی قرار گرفته‌اند. دو پیش دارو با ویژگی‌های یاد شده یعنی استولات اریترومايسين و اتیل سوکسینات اریترومايسين تهیه و به بازار عرضه شده‌اند. متأسفانه هر دو پیش دارو مستقیماً جذب خون میشوند و تبدیل آنها به اریترومايسين در خون و بیافته‌ها بطور ناقص صورت می‌پذیرد. غلظت خونی تام دارو (اریترومايسين + پیش دارو) بویژه پس از تجویز استولات خیلی بالا و گمراه کننده میباشد زیرا قسمت اعظم این غلظت مربوط به پیش داروست که فعالیت ضد باکتریائی اندکی دارد. برخی از روش‌های

میکروبیولوژی که برای تعیین غلظت خونی انتی بیوتیک ها بکار میروند نیز نتیجه گمراه کننده می دهند زیرا استرها در جریان آزمایش به اریترومايسين تبدیل میشوند. مسئله مهم دیگری که در مورد این پیش داروها باید گفته شود اینست که جذب مقادیر نسبتاً زیاد آنها به جریان عمومی خون موجب بروز عوارض سمی می گردد. مثلاً در مورد استولات و اتیل سوکسینات اریترومايسين گزارشاتی مبنی بر هیپاتوتوکسیسته داده شده است .

