

به نام خدا

آب در صنعت داروسازی

مولفان :

علی علی آبادی

دانیال احمدوند

کسری قبادی

نرگس امیری بناب

فاطمه پارسا

مهدخت جعفری

مهسا جمشیدی نسب

ساینا صادقی کیوی

ارغوان کاووسی

تینا موذن

مهدیس سادات میری

مائده بوداقي

احسان مصلحي پور

سرپرست گروه نویسندگان : شیرین سیروس اکبری

زیر نظر : دکتر محمد اسماعیل محبوبی ربانی

انتشارات ارسطو

(سازمان چاپ و نشر ایران - ۱۴۰۵)

نسخه الکترونیکی این اثر در سایت سازمان چاپ و نشر ایران و اپلیکیشن کتاب رسان موجود می باشد

Chaponashr.ir



سرشناسه : علی آبادی ، علی ، ۱۳۸۲
 عنوان و نام پدیدآورندگان : آب در صنعت داروسازی/ مولفان علی آبادی ، دانیال احمدوند ، کسری قبادی ، نرگس امیری بناب ، فاطمه پارسا ، مهدخت جعفری ، مهسا جمشیدی نسب ، سائنا صادقی کیوی ، ارغوان کاووسی ، تینا موذن ، مهدیس سادات میری ، مانده بوداقلی ، احسان مصلحی پور ، شیرین سیروس اکبری ، محمد اسماعیل محبوبی ربانی
 مشخصات نشر : انتشارات ارسطو (سازمان چاپ و نشر ایران)، ۱۴۰۵.
 مشخصات ظاهری : ۱۱۰ ص.
 شابک : ۹۷۸-۶۲۲-۱۲۹-۳۷۸-۰
 شناسه افزوده : احمدوند ، دانیال ، ۱۳۸۰
 شناسه افزوده : قبادی ، کسری ، ۱۳۸۲
 شناسه افزوده : امیری بناب ، نرگس ، ۱۳۷۹
 شناسه افزوده : پارسا ، فاطمه ، ۱۳۷۵
 شناسه افزوده : جعفری ، مهدخت ، ۱۳۸۲
 شناسه افزوده : جمشیدی نسب ، مهسا ، ۱۳۸۰
 شناسه افزوده : صادقی کیوی ، سائنا ، ۱۳۸۱
 شناسه افزوده : کاووسی ، ارغوان ، ۱۳۷۹
 شناسه افزوده : موذن ، تینا ، ۱۳۸۰
 شناسه افزوده : میری ، مهدیس سادات ، ۱۳۸۰
 شناسه افزوده : بوداقلی ، مانده ، ۱۳۸۲
 شناسه افزوده : مصلحی پور ، احسان ، ۱۳۷۱
 شناسه افزوده : سیروس اکبری ، شیرین ، ۱۳۸۲
 شناسه افزوده : محبوبی ربانی ، محمد اسماعیل ، ۱۳۶۵
 وضعیت فهرست نویسی : فیبا
 یادداشت : کتابنامه.
 موضوع : آب - صنعت - داروسازی
 رده بندی کنگره : TP ۹۸۳
 رده بندی دیویی : ۵۵/۶۶۸
 شماره کتابشناسی ملی : ۹۹۷۶۵۸۸
 اطلاعات رکورد کتابشناسی : فیبا

نام کتاب : آب در صنعت داروسازی
 سرپرست گروه نویسندگان : شیرین سیروس اکبری
 مولفان : علی آبادی - دانیال احمدوند - کسری قبادی - نرگس امیری بناب - فاطمه پارسا
 مهدخت جعفری - مهسا جمشیدی نسب - سائنا صادقی کیوی - ارغوان کاووسی - تینا موذن
 مهدیس سادات میری - مانده بوداقلی - احسان مصلحی پور
 ناشر : انتشارات ارسطو (سازمان چاپ و نشر ایران)
 صفحه آرای، تنظیم و طرح جلد: پروانه مهاجر
 زیر نظر : دکتر محمد اسماعیل محبوبی ربانی
 تیراژ : ۱۰۰۰ جلد
 نوبت چاپ : اول - ۱۴۰۵
 چاپ : زیرجد
 قیمت : ۱۹۰۰۰۰ تومان
 فروش نسخه الکترونیکی - کتاب رسان :
<https://:chaponashr.ir/ketabresan>
 شابک : ۹۷۸-۶۲۲-۱۲۹-۳۷۸-۰
 تلفن مرکز پخش : ۰۹۱۲۰۲۳۹۲۵۵
www.chaponashr.ir



فهرست

مقدمه	۵
فصل اول : انواع آب های دارویی و مشخصات آنها	۷
منابع	۱۶
فصل دوم : استانداردها و الزامات کیفی آب در داروسازی	۱۷
منابع	۳۵
فصل سوم : تولید و تصفیه آب دارویی	۳۷
منابع	۵۱
فصل چهارم : ذخیره سازی و توزیع آب در صنایع دارویی	۵۳
منابع	۵۷
فصل پنجم : کنترل کیفیت و آزمون های آب دارویی	۵۹
منابع	۷۰
فصل ششم : اعتبارسنجی، پایش دوره ای و بازبینی سیستم های آب دارویی	۷۱
منابع	۷۶
فصل هفتم: نگهداری، ضدعفونی و مدیریت آلودگی در سیستم های آب دارویی ...	۷۷
منابع	۸۴
فصل هشتم : لزوم و کاربردهای طراحی و مهندسی سیستم های آب دارویی	۸۵
منابع	۹۶
فصل نهم	۹۷
منابع	۱۰۱

فصل دهم : تهدید پنهان پساب داروسازی بر محیط زیست و سلامت ۱۰۳

منابع ۱۰۹

مقدمه

آب به عنوان یک ماده اولیه حیاتی در بسیاری از مراحل تولید فرآورده های دارویی مورد استفاده قرار می گیرد. کیفیت آب دارویی در زمینه سلامت انسان اهمیت زیادی دارد، زیرا وجود ناخالصی های شیمیایی، اندوتوکسین ها، میکروارگانیسم ها و یا ترکیبات آلی در آن، می تواند زمینه ساز خطر برای سلامت بیماران شود.

در بسیاری از اشکال دارویی، آب یکی از مهم ترین اجزای فرمولاسیون ها می باشد. برای مثال در ساخت محلول ها، سوسپانسیون ها و امولسیون ها، همچنین در بسیاری از فرآورده های تزریقی، محلول های چشمی، فرآورده های پوستی و نیز در تولید محلول های آزمایشگاهی کنترل کیفی مورد استفاده قرار می گیرد.

علاوه بر این، آب در شست و شو و پاکسازی تجهیزات و ابزار هایی که در تماس با دارو هستند نیز نقش مهمی دارد. با توجه به این موضوع که آب در مراحل متعددی از تولید دارو حضور دارد، باید از کیفیت آن مطابق با استاندارد های تعیین شده توسط فارماکوپه اطمینان حاصل شود. آب دارویی (Pharmaceutical Grade) باید بر اساس مونوگراف مربوطه کنترل شده و صرفاً آب تصفیه شده کافی نمی باشد. این موضوع، به ویژه در محصولات تزریقی و چشمی حائز اهمیت می باشد تا از خطرات بالینی جلوگیری شود. بنابراین، کیفیت آب مورد استفاده در داروسازی یک موضوع کلیدی بوده و باید به طور دقیق کنترل شود.

با توجه به تفاوت در نیازهای فرمولاسیون و مسیرهای تجویز دارو، فارماکوپه ها انواع مختلف آب دارویی را تعریف کرده اند. Purified Water بیشتر در ساخت فرآورده های خوراکی، موضعی و غیر تزریقی استفاده می شود. برای تولید فرآورده های تزریقی از Water for Injection (WFI) استفاده می شود که برای جلوگیری از رشد میکروبی باید در سیستم های بسته و با دمای بالا نگهداری شود. Sterile Water for Injection

نیز محصولی است که پس از تولید WFI، استریل شده و به عنوان رقیق کننده فرآورده های تزریقی مصرف می شود.

کنترل کیفیت آب در کارخانه های داروسازی از پیچیده ترین بخش های GMP است. زیرا آب مستعد تغییرات میکروبی است و اگر در Loop تولید و توزیع، گردش مناسب نداشته باشد و یا در شرایطی مانند کاهش دما و همچنین در تماس با سطوح کنترل نشده قرار بگیرد، امکان رشد و تکثیر میکروارگانیسم ها وجود دارد.

آب در پایداری شیمیایی اجزای فرمولاسیون نیز نقش دارد. حضور یون ها و ناخالصی ها می تواند باعث تغییر در pH، تغییر در میزان انحلال پذیری مواد موثره، تسریع واکنش های اکسیداسیون یا هیدرولیز و در نهایت کاهش عمر قفسه ای دارو شود.

بنابراین، کنترل کیفیت آب در واقع کنترل کیفیت محصول دارویی است. به همین دلیل فارماکوپه ها، مستندات اختصاصی و استاندارد های دقیق برای آب ارائه کرده اند و کارخانه های داروسازی نیز موظف هستند سیستم تولید و کنترل آب را با این استاندارد ها تطبیق داده و آن را به صورت مداوم پایش و کنترل نمایند.

فصل اول : انواع آب های دارویی و مشخصات آنها

انواع مختلفی از آب با گرید (Grade) های متفاوت برای مقاصد دارویی استفاده می شود که تعدادی از این گریدها در فارماکوپه ایالات متحده تعریف شده اند. در فارماکوپه کاربردها، روش های مجاز تهیه و ویژگی های کیفی هر یک مشخص شده اند. این آب ها را می توان به دو نوع کلی تقسیم کرد:

آب های فله (Bulk Waters) که معمولاً در همان محل مصرف تولید می شوند.
آب های استریل (Sterile Waters) که تولید، بسته بندی و استریل می شوند تا کیفیت میکروبی آنها در طول مدت نگهداری، حفظ شود.

تفاوت آب های فله با آب های استریل در این است که آب های استریل از لحاظ عدم بار میکروبی تضمین شده اند. آب های فله در محل مصرف تولید می شوند و درون چرخه ای به گردش درمی آیند تا به این روش از رشد میکروب جلوگیری شود اما آب های استریل درون بسته بندی قرار می گیرند و امکان جابه جایی بین واحدهای صنعتی و درمانی مختلف برای آنها فراهم است.

چندین نوع خاص از آب های استریل وجود دارد که در کاربرد، نوع بسته بندی و سایر ویژگی های کیفی با یکدیگر تفاوت دارند. تمام آب هایی که دارای مونوگراف در USP هستند باید دقیقاً با ویژگی های ذکر شده در همان مونوگراف مطابقت داشته باشند، و هرگونه نکته ذکر شده در آنها نیز باید مورد توجه و رعایت قرار گیرد.

همچنین، نوع دیگری از آب ها وجود دارد که برای آنها مونوگراف تعریف نشده است. این آب ها تنها برای اهداف توصیفی یا کاربردهای خاص تحلیلی نام گذاری شده اند. اگرچه این

نام‌ها ممکن است روش خاصی از تهیه یا ویژگی‌های کیفی خاصی را القا کنند، اما چون فاقد مونوگراف رسمی هستند، ممکن است دقیقاً با آن ویژگی‌ها مطابقت نداشته باشند.

در ادامه، توضیح کوتاهی درباره انواع مختلف آب‌های مورد استفاده در کاربردهای دارویی و ویژگی‌ها یا کاربردهای مهم هر یک ارائه می‌شود.

آب‌های فله دارای مونوگراف

آب‌های زیر معمولاً در حجم زیاد و با استفاده از سیستم‌های چندمرحله‌ای تصفیه آب تولید می‌شوند. این نوع آب‌ها معمولاً از طریق شبکه لوله‌کشی در همان محل تولید برای استفاده توزیع می‌گردند.

آب تصفیه‌شده (Purified Water)

آب تصفیه‌شده (طبق مونوگراف USP) به عنوان اکسپینت (Excipient) در تهیه فرآورده‌های غیرتزریقی و در سایر کاربردهای دارویی مانند شست‌وشوی تجهیزات و قطعات در تماس با محصولات غیرتزریقی استفاده می‌شود. آب تصفیه‌شده باید حداقل کیفیت آبی باشد که برای تمام آزمون‌ها و آزمایش‌هایی که در آن‌ها واژه «آب» ذکر شده، مورد استفاده قرار می‌گیرد. این آب منبع ممکن است با استفاده از روش‌هایی مانند دیونیزه کردن (Deionization)، تقطیر (Distillation)، تبادل یونی (Ion Exchange)، اسمز معکوس (Reverse Osmosis)، فیلتراسیون (Filtration) یا سایر روش‌های مناسب تصفیه گردد.

آب تصفیه شده باید الزامات خلوص یونی و شیمیایی آلی را برآورده کند و از آلودگی میکروبی محافظت شود.

سیستم های تولید آب تصفیه شده باید اعتبارسنجی (Validation) شوند تا نشان دهند که قادرند به طور مداوم و قابل اعتماد آبی با کیفیت شیمیایی و میکروبی مطلوب تولید و توزیع کنند.

با این حال، چون امکان رشد میکروبی و تغییرات کیفی در این نوع آب وجود دارد، باید به گونه ای تهیه و نگهداری شود که رشد میکروبی محدود شود و پیش از افزایش آلودگی میکروبی، در زمان مناسب مصرف شود.

آب برای تزریق (Water for Injection)

آب برای تزریق (WFI) طبق مونوگراف USP، به عنوان اکسپاینت در تهیه فرآورده های تزریقی (Parenteral) و سایر محصولات دارویی که در آن ها مقدار اندوتوکسین باید کنترل شود به کار می رود. همچنین برای شست و شوی تجهیزات خاص و قطعات در تماس با فرآورده های تزریقی استفاده می شود.

این آب ممکن است پیش تصفیه شود تا برای تصفیه نهایی (Final Purification) مانند تقطیر یا سایر فرآیندهای معتبر آماده شود.

چون اندوتوکسین ها توسط میکروارگانیسم هایی تولید می شوند که در سیستم های آبی رشد می کنند، تجهیزات و روش های مورد استفاده در سیستم WFI باید طوری طراحی شوند که آلودگی میکروبی را کنترل و اندوتوکسین های ورودی را حذف کنند.

سیستم تولید WFI نیز باید اعتبارسنجی شود تا اطمینان حاصل گردد که می تواند به طور مداوم و قابل اعتماد این کیفیت از آب را تولید و توزیع کند.

آب برای همودیالیز (Water for Hemodialysis)

آب برای همودیالیز (طبق مونوگراف USP) در کاربردهای دیالیز خونی، عمدتاً برای رقیق کردن محلول‌های تغلیظ شده همودیالیز استفاده می‌شود.

این آب با تصفیه بیشتر، دارای مقدار کاهش‌یافته‌ای از ترکیبات شیمیایی و میکروبی می‌شود و در محل استفاده، تولید و مصرف می‌گردد.

در این آب هیچ عامل ضد میکروبی افزوده‌ای وجود ندارد و برای تزریق مناسب نیست.

حد مجاز اندوتوکسین‌ها نیز در سطحی تعیین شده است که با ایمنی مصرف در همودیالیز سازگار باشد.

آب‌های استریل دارای مونوگراف

آب‌های ذکر شده در این بخش، اشکال بسته‌بندی شده آب تصفیه شده (Purified Water) یا آب برای تزریق (WFI) هستند که برای حفظ خواص میکروبی‌شان در طول زمان نگهداری یا جابه‌جایی استریل شده‌اند.

این آب‌ها ممکن است کاربردهای مشخصی مطابق با نام خود داشته باشند و ممکن است محدودیت‌هایی در نوع بسته‌بندی متناسب با آن کاربردها وجود داشته باشد.

به‌طور کلی، این آب‌های استریل را می‌توان در بسیاری از کاربردها به جای شکل فله‌ای (Bulk) همان آب‌ها استفاده کرد.

اما تفاوت قابل توجهی در معیارهای پذیرش خلوص شیمیایی بین آب‌های فله‌ای و آب‌های استریل وجود دارد. دلیل این تفاوت آن است که آب‌های استریل در انواع بسته‌بندی‌ها، حجم‌ها و کاربردهای گوناگون عرضه می‌شوند؛ بنابراین، الزامات مربوط به ناخالصی‌های

معدنی و آلی در آب های فله ای و بسته بندی شده یکسان نیست. مواد بسته بندی و درپوش های لاستیکی (Elastomeric Closures)، منابع اصلی این ناخالصی ها هستند که معمولاً با گذشت زمان و در طول دوره نگهداری افزایش می یابند. بنابراین هنگام استفاده از آب استریل در تولید، آنالیز یا شست و شو، باید خلوص شیمیایی آب در زمان مصرف مورد توجه قرار گیرد.

با این حال، برای کاربردهای هر یک از انواع آب استریل که در ادامه توضیح داده می شوند، خلوص و محدودیت های بسته بندی آن ها به گونه ای است که به طور کلی برای مصرف مورد نظرشان مناسب تلقی می شوند.

آب تصفیه شده استریل (Sterile Purified Water)

آب تصفیه شده استریل (طبق مونوگراف USP)، همان آب تصفیه شده ای است که بسته بندی و سپس استریل شده است.

کاربردهای آن عبارتند از:

تهیه فرآورده های دارویی غیرتزریقی رسمی (Compendial Nonparenteral Dosage Forms)،

یا در آزمون های تحلیلی که به آب تصفیه شده نیاز دارند، ولی:

دسترسی به سیستم معتبر آب تصفیه شده ممکن نیست،

فقط مقدار کمی مورد نیاز است،

مونوگراف یا دستورالعمل دارویی خاصی آب تصفیه شده استریل را الزامی دانسته است،

یا آب تصفیه شده فله ای از نظر کیفیت میکروبی برای کاربرد مورد نظر کفایت نمی کند.

آب استریل برای تزریق (Sterile Water for Injection)

آب استریل برای تزریق (مطابق با مونوگراف USP) همان آب برای تزریق (WFI) است که بسته‌بندی شده و به‌صورت استریل درآمده است.

این نوع آب برای ترکیب نسخه‌های فوری (Extemporaneous Compounding) و به عنوان رقیق‌کننده استریل برای محصولات تزریقی استفاده می‌شود.

همچنین ممکن است در کاربردهای دیگری مورد استفاده قرار گیرد که در آن‌ها دسترسی به سیستم معتبر آب WFI یا آب تصفیه‌شده ممکن نباشد یا تنها مقدار کمی مورد نیاز باشد.

آب استریل برای تزریق در ظروف تک‌دوز (Single-dose)، نباید در حجمی بیش از ۱ لیتر بسته‌بندی شود.

آب باکتریواستاتیک برای تزریق (Bacteriostatic Water for Injection)

آب باکتریواستاتیک برای تزریق (مطابق با مونوگراف USP) نوعی آب برای تزریق است که بسته‌بندی و استریل شده و به آن یک یا چند ماده نگهدارنده ضد میکروبی مناسب افزوده شده است.

این نوع آب به عنوان رقیق‌کننده در تهیه محصولات تزریقی استفاده می‌شود، به‌ویژه برای محصولات چنددوز (Multi-dose) که نیاز به برداشت مکرر محتویات دارند.

آب باکتریواستاتیک برای تزریق ممکن است در ظروف تک‌دوز یا چنددوز بسته‌بندی شود که حجم آن‌ها نباید بیش از ۳۰ میلی‌لیتر باشد.

آب استریل برای شست و شو (Sterile Water for Irrigation)

آب استریل برای شست و شو (مطابق با مونوگراف USP) نوعی آب برای تزریق (WFI) است که در ظروف تک دوز بزرگ تر از ۱ لیتر بسته بندی و سپس استریل می شود و امکان تخلیه سریع محتویات را فراهم می کند. کاربرد این نوع آب برای شست و شوی زخم ها یا حفرات بدن است.

با توجه به نوع کاربرد آن، الزامی به رعایت استاندارد «ذرات معلق در تزریقات» وجود ندارد.

آب استریل برای استنشاق (Sterile Water for Inhalation)

آب استریل برای استنشاق (مطابق با مونوگراف USP) نوعی آب برای تزریق (WFI) است که بسته بندی و استریل شده و برای دستگاه های استنشاقی (Inhalators) و تهیه محلول های استنشاقی مورد استفاده قرار می گیرد.

این مونوگراف الزامی به رعایت استاندارد «ذرات معلق در تزریقات» ندارد و دارای محدوده قابل قبول خفیف تر برای اندوتوکسین های باکتریایی نسبت به آب استریل برای تزریق است؛ بنابراین برای کاربردهای تزریقی مناسب نیست.

آب های بدون مونوگراف

علاوه بر انواع آب های فله ای دارای مونوگراف که در بخش های پیشین توضیح داده شد، آب های بدون مونوگراف (Non-monographed waters) نیز می توانند در مراحل مختلف فرآیند داروسازی مانند شست و شو، مراحل سنتزی، و به عنوان ماده اولیه برای تصفیه بیشتر یا اهداف آزمایشی مورد استفاده قرار گیرند. مگر در مواردی که در فارماکوپه

(Compendium) خلاف آن ذکر شده باشد، حداقل کیفیت مورد قبول برای آب، «آب تصفیه شده (Purified Water)» است.

آب آشامیدنی (Drinking Water)

آب آشامیدنی نوعی آب بدون مونوگراف است که با اصطلاحات دیگری نیز شناخته می شود، از جمله: «آب قابل شرب (Potable Water)» به معنای قابل نوشیدن، «آب آشامیدنی اولیه (Primary Drinking Water)». این نوع آب باید با الزامات کیفی یکی از استانداردهای زیر مطابقت داشته باشد: مقررات NPDWR (استاندارد آب آشامیدنی آمریکا)، یا مقررات آب آشامیدنی اتحادیه اروپا یا ژاپن، یا راهنمای کیفیت آب آشامیدنی سازمان جهانی بهداشت (WHO Guidelines for Drinking-Water Quality).

منبع آب آشامیدنی ممکن است شبکه عمومی آب رسانی، منبع خصوصی مانند چاه، یا ترکیبی از این دو باشد.

در صورت سازگاری با فرآیند، سطوح مجاز آلاینده ها در آب آشامیدنی معمولاً برای تهیه مواد دارویی بی خطر تلقی می شوند.

آب آشامیدنی منبع یا آب تغذیه (Feed Water) برای تولید آب های دارویی فله ای دارای مونوگراف است.

از آنجا که کیفیت آب آشامیدنی ممکن است بسته به فصل تغییر کند، لازم است هنگام استفاده از آن، این تغییرات در نظر گرفته شود.

بنابراین، مراحل فرآیند تولید آب های دارویی باید به گونه ای طراحی شوند که بتوانند این نوسانات فصلی کیفیت را جبران کنند.

نوع آب	نماد / اختصار	مراجع	کاربرد دارویی	الزامات کیفی / استاندارد
		فارماکوپه ها		
	Potable Water	USP, Ph. Eur.	ماده اولیه برای تولید آب تصفیه شده	باید استانداردهای بهداشتی و پارامترهای میکروبیولوژیک و شیمیایی آب آشامیدنی را برآورده کند
	PW	USP, Ph. Eur., JP	تولید داروهای غیرتزریقی و سیستم های داخلی	خلوص شیمیایی و میکروبی مورد تأیید فارماکوپه؛ بدون مواد با اثر دارویی؛ سیستم آب باید از نظر میکروبی کنترل شود
	WFI	USP, Ph. Eur., JP	داروهای تزریقی و فرآورده های حساس	عاری از Pyrogen و میکروب؛ تولید معمولاً با تقطیر یا سیستم با خلوص بالا؛ کنترل سختگیرانه پارامترهای شیمیایی و میکروبی
	HPW	USP, Ph. Eur., ISO	کاربردهای خاص آزمایشگاهی و دارویی	کیفیت بالاتر از PW ؛ کنترل دقیق یون ها، مواد آلی و میکروبی؛ مناسب کاربردهای حساس
	—	USP, Ph. Eur., ISO	همودیالیز، استنشاق، شستشوی تجهیزات حساس	الزامات خاص هر کاربرد: میکروبی، شیمیایی و فیزیکی مطابق با استانداردهای ویژه

جدول ۱-۱. طبقه بندی استاندارد انواع آب دارویی و کاربردهای آنها.