



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی تهران

دانشکده داروسازی

دوره دکتری حرفه ای

اطلاعات درس:

عنوان درس: کنترل فیزیکوشیمیایی داروها

کد درس: 88

نوع و تعداد واحد¹: 2 واحد نظری

نام مسؤل درس: دکتر علی محمدی

مدرس/مدرسین: دکتر علی محمدی

پیش نیاز/هم زمان: شیمی تجزیه نظری کد 29، روشهای آنالیز دستگاهی 1 و 2 نظری کدهای 64 و 65، فارماسیوتیکس 1 تا

4 نظری کدهای 76، 77، 79 و 81

نیمسال تحصیلی: اول 1403 - 1404

اطلاعات مسؤل درس:

رتبه علمی: دانشیار

محل کار: انتهای خیابان کارگر شمالی، روبروی پردیس دانشگاه تهران، مرکز رشد واحدهای فناوری فرآورده های دارویی

دانشگاه علوم پزشکی تهران، ساختمان آموزشی، آزمایشگاه کنترل فیزیکوشیمیایی داوها

تلفن تماس: 88358801 - 09123212724

نشانی پست الکترونیک: alimohammadi@tums.ac.ir

¹ مشتمل بر: نظری، عملی و با نظری- عملی به تفکیک تعداد واحدهای مصوب. (مثال: 2 واحد نظری، 1 واحد عملی)

توصیف کلی درس:

در یک پروتکل دارو درمانی، کنترل عوارض جانبی داروها و به حداقل رساندن آنها جزء اصول اساسی در تضمین ایمنی داروها می باشد. از آنجائیکه بخشی از عوارض جانبی داروها جزء خواص لاینفک مواد موثره دارویی می باشد، بنابراین در آزمایشگاههای کنترل کیفیت دارو هم نمی توان در جهت کاهش این بخش از عوارض جانبی داروها کاری انجام داد. اما بخش مهمی از عوارض جانبی داروها مربوط به ناخالصیها و حاصله‌های تجزیه ای است که همراه ماده اولیه دارویی بوده و یا در فرآورده دارویی در طول زنجیره تولید تا مصرف بدلیل مختلف از جمله فرمولاسیون نامناسب، فرایندهای تولید نامعتبر، استفاده از معرف ها و مواد اولیه نامرغوب در سنتز و فرمولاسیون داروها، مشکلات بسته بندی، شرایط نگهداری و انتقال نامناسب و ایجاد می شوند. ناپایداری فیزیکی، شیمیایی و میکروبی داروها نه تنها ایمنی و کیفیت داروها را به مخاطره می اندازد، بلکه بر اثر بخشی داروها نیز تاثیر می گذارد. با انجام آزمایشات فیزیکی، شیمیایی، فیزیکوشیمیایی، میکروبی، فارماکولوژیکی، بیوشیمیایی و ایمنولوژیکی می توان مشکلات ناپایداری داروها را رصد و اقدامات پیشگیرانه و اصلاحی را ارائه نمود. همچنین با کنترل و تعیین سطح این ناخالصیها و حاصله‌های تجزیه می توان اطمینان حاصل نمود که از حد استاندارد فراتر نروند. علاوه بر این می توان با بررسی و تایید ماهیت ماده اولیه دارویی و تعیین پوتنسی ماده موثره دارویی در فرم بالک و فرآورده دارویی و انجام آزمونهای بررسی عملکرد فرآورده‌های دارویی به کنترل و تضمین کیفیت آنها کمک نمود. تعداد زیادی از دانش آموختگان رشته داروسازی در آینده می توانند عملا در داروخانه، بیمارستان و در صنایع دارویی و آزمایشگاههای کنترل دارو و غذا در زمینه تولید، کنترل و تضمین کیفیت مواد دارویی و غذایی فعالیت کنند. به لحاظ قانونی سازمانهای متعددی از جمله سازمان غذا و داروی ایران، ایالات متحده آمریکا، سازمان بهداشت جهانی، ICH و فارماکوپه های بین المللی در خصوص کنترل و تضمین کیفیت داروها مقررات خاصی را وضع نموده اند که آگاهی دانش آموختگان این رشته از قوانین موجود در بهبود عملکرد آنها در محیط کاری تاثیر به سزایی خواهد داشت. درس کنترل فیزیکوشیمیایی داروها یک درس دو واحدی می باشد که طی هفده جلسه و بصورت حضوری برگزار خواهد شد. شیوه کلی آموزش به این صورت است که برای هر جلسه درس مواردی را که دانشجو باید فرا بگیرد، متناسب با آن مطالبی ارائه خواهد شد و منابع مرتبط نیز جهت مطالعه بیشتر معرفی می شود. همچنین اسلایدها و منابع در سامانه نوید در اختیار دانشجویان قرار می گیرد. از دانشجویان انتظار می رود از انباشتگی مطالب به جد پرهیز نمایند و ظرف مدت یک هفته مطالب مربوط به هر جلسه را در منابع ذکر شده مطالعه نمایند. همچنین در طول ترم و در هر جلسه به پرسش های احتمالی دانشجویان پاسخ داده خواهد شد. جدول زمانبندی تمام موارد مذکور در طرح درس آمده است. یک نکته قابل توجه دیگر در این واحد درسی این است که بدلیل گستردگی و تنوع مطالب، تنوع منابع نیز جهت مطالعه زیاد می باشد. بر همین اساس امکان فراگیری تمام مباحث ذکر شده با مطالعه یک یا چند منبع غیر ممکن است. علاوه بر منابع اصلی که به تفکیک رئوس مطالب و اهداف ذکر شده معرفی شده است، منابع جهت مطالعه بیشتر نیز معرفی شده است.

اهداف کلی / محورهای توان‌مندی: با توجه به نقش بسیار بارز داروسازان در داروخانه و صنایع دارویی، لزوم فراگیری روش‌های کنترل و آنالیز ترکیبات مختلف اعم از ماده موثره و مواد جانبی و بسته بندی، اطلاع از عوامل مختلف تجزیه داروها، علائم ناپایداری و تجزیه داروها و شرایط صحیح نگهداری داروها ضروری می‌باشد. لذا در این درس نحوه سنجش اعتبار روشهای آنالیز، انواع روشهای نمونه گیری، نحوه اندازه گیری ناخالصی‌ها، آزمون‌های کنترل کیفیت مواد اولیه و فرآورده دارویی، آنالیز ترکیبات مختلف دارویی و پایداری آنها و نقش اصول GMP در فرایند کنترل کیفیت نهایی مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرد.

اهداف اختصاصی / زیرمحورهای هر توان‌مندی:

- 1- مروری بر کلیات کیفیت داروها، استانداردها و فارماکوپه‌ها
 - 2- بحث در باره کیفیت فیزیکوشیمیایی داروها، خواص شیمیایی، ماهیت، کیفیت یا قدرت و آزمونهای مربوطه
 - 3- کلیات نمونه برداری، روشهای آماری نمونه برداری از فرآورده‌های دارویی، آماده سازی نمونه‌ها، روشهای استخراج و تخلیص
 - 4- کلیات روشهای شیمیایی و دستگاهی تشخیص و تعیین مقدار داروها
 - 5- ارزشیابی روشهای آنالیز داروها (دقت، صحت، حساسیت، ...)
 - 6- آزمونهای فارماسیوتیکال ویژه اشکال دارویی مختلف (همچون بررسی انحلال، آزاد سازی داروها، ...)
 - 7- پایداری فیزیکی، شیمیایی و ناسازگاری داروها و پروتکل‌های آزمونهای تعیین پایداری
 - 8- ناخالصی‌های دارویی و روشهای ردیابی و تعیین مقدار آنها در مواد اولیه و محصولات دارویی
 - 9- روشهای کنترل کیفیت مواد و سیستم بسته بندی مواد اولیه و فرآورده‌های دارویی
 - 10- کلیات GMP در داروسازی و ارزشیابی فرآیندهای دارویی
- پس از پایان این درس انتظار می‌رود که فراگیر شیوه درست استفاده از یک فارماکوپه بین‌المللی در کنترل کیفیت داروها، سنجش اعتبار روشهای آنالیز، شناسایی عوامل فیزیکی و شیمیایی تجزیه داروها و روشهای مقابله با آنها، آزمونهای کنترل فیزیکوشیمیایی سیستم بسته بندی، نحوه انجام آزمونهای پایداری مواد اولیه و فرآورده‌های دارویی و آزمونهای فارماسیوتیکال مهم ویژه اشکال دارویی مختلف را فرا بگیرد.

روش‌های یاددهی - یادگیری:

- سخنرانی تعاملی (پرسش و پاسخ، بحث در گروه‌های کوچک، ایفای نقش، یادگیری اکتشافی هدایت شده)
- یادگیری مبتنی بر تیم (TBL)
- یادگیری مبتنی بر حل مسئله (PBL)
- یادگیری مبتنی بر سناریو
- کلاس وارونه
- آموزش مجازی در سامانه نوید (پادکست، اسلاید، جزوه و فایل متنی، تدریس توسط همتابان، (تدریس توسط همتابان، بازی، سایر موارد (لطفاً نام ببرید) -----)

تقویم درس:

نام درس: کنترل فیزیکیوشیمیایی داروها								
مسئول درس: دکتر علی محمدی								
جلسه	عنوان مبحث	نام استاد	تاریخ ارائه	روش یاددهی-یادگیری	نام و شرح وظایف کمک مدرس (TA)	فعالیت‌های یادگیری		
						تکلیف	اتاق بحث (فروم)	خود آزمون
1	معرفی اجمالی واحد درسی و منابع - تبیین ارتباط بین ایمنی - اثربخشی و کیفیت دارو با آنالیز دارو و تعیین جایگاه فارماکوپه های بین المللی در کنترل و تضمین کیفیت داروها	علی محمدی	14/06/20 03	سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید		✓		
2	انواع ناخالصیها، حاصله‌های تجزیه و روشهای کنترل آنها در مواد اولیه و فرآورده های دارویی		14/06/27 03	سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید				
3	نقش بالانس جرمی و دتکتورهای یونیورسال در کنترل و تضمین کیفیت داروها	علی محمدی	14/07/03 03	سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید				
4	جایگاه اعتبارسنجی در کنترل کیفیت داروها، اصول کلی اعتبار سنجی سیستم آنالیز و روشهای آنالیز مواد اولیه و فرآورده های دارویی	علی محمدی	14/07/10 3	سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید				

			سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	140/07/17 3	علی محمدی	روشهای بررسی و تفسیر پارامترهای سنجش اعتبار روشهای آنالیز دارو (بخش اول)	5
		✓	سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	14/07/24 03	علی محمدی	روشهای بررسی و تفسیر پارامترهای سنجش اعتبار روشهای آنالیز دارو (بخش دوم)	6
			سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	140/08/01 3	علی محمدی	جایگاه روشهای آنالیز Stability – Indicating در کنترل کیفیت داروها و نقش آزمونهای استرس در طراحی این روشها	7
			سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	14/08/08 03	علی محمدی	بررسی عوامل ناپایداری فیزیکی و شیمیایی مواد اولیه و فرآورده های دارویی	8
			سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	140/08/15 3	علی محمدی	روشهای انجام آزمایشات رسمی پایداری مواد اولیه و فرآورده های دارویی	9
			سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	140/08/22 3	علی محمدی	روشهای کنترل فیزیکوشیمیایی مواد سیستم بسته بندی مواد اولیه و فرآورده های دارویی (بخش اول)	10
			سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	14/08/29 03	علی محمدی	روشهای کنترل فیزیکوشیمیایی مواد سیستم بسته بندی مواد اولیه و فرآورده های دارویی (بخش دوم)	11
			سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	14/09/06 03	علی محمدی	الکتروفورز لوله موئین: اصول پایه	12
		✓	سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	140/09/13 3	علی محمدی	الکتروفورز لوله موئین: دستگاهوری و طراحی روش آنالیز	13
			سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	14/09/20 03	علی محمدی	روشهای استخراج و آماده سازی نمونه ها	14

				سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	14/09/27 03	علی محمدی	آزمایشات فیزیکی کنترل کیفیت فرآورده های دارویی (بخش اول)	15
				سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	14/10/04 03	علی محمدی	آزمایشات فیزیکی کنترل کیفیت فرآورده های دارویی (بخش دوم)	16
				سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	14/10/11 3	علی محمدی	کلیات GMP و ارزشیابی فرآیندهای داروسازی	17

روش ارزیابی دانشجو:

نام درس: کنترل فیزیکی شیمیایی داروها										
نام مسئول درس: دکتر علی محمدی										
فعالیت های یادگیری (تکالیف، فروم، خودآزمون)	پروژه	پایان ترم			میان ترم			کوئیز		
		سامانه آزمون	شفاهی / عملی	*کتبی	سامانه آزمون	شفاهی / عملی	کتبی	سامانه آزمون	شفاهی / عملی	کتبی
7/5 %				100 %						سهم نمره
				مطابق تقویم امتحانات پایان ترم						زمان برگزاری

توضیحات:

لطفا ملاکها و بارم بندی دقیق ارزشیابی نهایی دانشجو را برای هر استاد به صورت جداگانه ذکر نمایید. (مواردی چون نمره آزمون، حضور و غیاب در کلاسهای آنلاین، تکالیف و سایر فعالیتهای پیش بینی شده)

نوع برگزاری آزمون (کتبی، شفاهی/عملی، سامانه آزمون) با علامت * مشخص گردد.

در قسمت توضیحات درج گردد که سهم نمره فعالیت های مختلف یادگیری مربوط به کدام یک از اساتید است.

بارمبندی دقیق ارزشیابی نهایی دانشجو در جدول فوق بیان شده است. برای تکلیف و پرسش و پاسخ در طول ترم در مجموع 1/5 نمره بصورت مازاد در نظر گرفته شده است که در صورت صحیح بودن پاسخ سوالات و تکلیف انجام شده و نیز ارسال بموقع تکالیف به نمره نهایی دانشجو اضافه خواهد شد.

منابع:

منابع شامل کتاب های درسی، نشریه های تخصصی، مقاله ها و نشانی وبسایت های مرتبط می باشد.

الف) کتب:

1. United States Pharmacopoeia–National Formulary (USP–NF).
2. British Pharmacopoeia (BP).
3. International Conference on Harmonization (ICH) Guidelines. [www.ICH.org]
4. United States Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research and Center for Biologics Evaluation and Research. [www.fda.gov]
5. World Health Organization Guidelines. [www.who.int]
6. Drug stability, principles and practices, revised and expanded Edited by Jens T. Carstensen and C.T. Rhodes. Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Last edition.
7. Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists, Kenneth A. Connors, Gordon L. Amidon, Valentino J. Stella, The latest edition.
8. Pharmaceutical Process Validation / edited by Robert A. Nash, Alfred H. Wachter. CRC press, The Last Edition.
9. فارکوپه ایران

ب) مقالات:

- 1) Drug safety, drug quality, drug analysis, Sandor Gorog, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 48 (2008) 247-253
- 2) Kenneth C. Waterman et al, Hydrolysis in pharmaceutical formulations. Pharm. Dev. Tech. 2002; 7(2):113–146.
- 3) Ping Sun, Xiande Wang, Lori Alquier, Cynthia A. Maryanoff, Journal of Chromatography A, 1177 (2008) 87–91
- 4) Olga González-González et al, Drug Stability: ICH versus Accelerated Predictive Stability Studies, Pharmaceutics 2022, 14, 2324. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112324>

(ج) منابع برای مطالعه بیشتر:

- 1) Sample Preparation Techniques in Analytical Chemistry, Edited by SOMENATH MITRA, Department of Chemistry and Environmental Science, New Jersey Institute of Technology, 2003, A JOHN WILEY & SONS, INC., PUBLICATION
- 2) EXTRACTION TECHNIQUES IN ANALYTICAL SCIENCES, Edited by John R. Dean, The Graduate School and School of Applied Sciences, Northumbria University, Newcastle, UK, 2009, John Wiley & Sons, Ltd
- 3) Modern Pharmaceutics, Fourth Edition, Revised and Expanded, edited by Gilbert S. Banker, University of Iowa, Iowa City, Iowa and Christopher T. Rhodes, University of Rhode Island, Kingston, Rhode Island, 2002, Marcel Dekker, Inc., New York • Basel
- 4) ANALYTICAL METHOD VALIDATION AND INSTRUMENT PERFORMANCE VERIFICATION Edited by CHUNG CHOW CHAN, HERMAN LAM, Y. C. LEE, XUE-MING ZHANG, 2004, A JOHN WILEY & SONS, INC., PUBLICATION
- 5) Method Validation in Pharmaceutical Analysis, A Guide to Best Practice. Joachim Ermer, John H. McB. Miller (Eds.), 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim .
- 6) PHOTOSTABILITY OF DRUGS AND DRUG FORMULATIONS, Edited by Hanne Hjorth Tønnesen, *Second Edition*, 2004 by CRC Press LLC.
- 7) Drugs Photochemistry and Photostability Edited by A. Albin, E. Fasani, The Royal Society of Chemistry 1998.
- 8) Guidance for Industry, Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics, CHEMISTRY, MANUFACTURING, AND CONTROLS DOCUMENTATION, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug,

Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), May 1999.

9) U.S. Pharmacopeia/National Formulary: <467> ORGANIC VOLATILE IMPURITIES, RESIDUAL SOLVENTS

10) ICH Q3A(R2): Impurities in New Drug Substances, 2008.

ICH Q3C(R4): Impurities: Residual Solvents, 2009.

ICH Q3B(R2) Impurities in New Drug Products, 2006.

Annexes to:

CPMP/ICH/283/95 Impurities: Guideline for residual solvents & CVMP/VICH/502/99 Guideline on impurities: residual solvents, 2013.

11) ICH Q1B (1997) Photostability testing of new drug substances and products [www.ICH.org].

ICH Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products.

ICHQ1D, Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products.

12) Essentials of Pharmaceutical Chemistry, Third edition, Donald Cairns, Pharmaceutical Press 2008, chapter 8.

13) U.S. Pharmacopeia/National Formulary:

<87> BIOLOGICAL REACTIVITY TESTS, IN VITRO.

<88> BIOLOGICAL REACTIVITY TESTS, IN VIVO.

<381> ELASTOMERIC CLOSURES FOR INJECTIONS.

<671> CONTAINERS—PERMEATION.

<724> DRUG RELEASE.

14) FDA, Guidance for Industry, Analytical Procedures and Methods Validation, Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation, 2000, FDA reviewer Guidance: Validation of Chromatographic Methods, 1994 [www.fda/cder/guidance].

15) Beverly Nickerson, Sample Preparation of Pharmaceutical Dosage Forms, Challenges and Strategies for Sample Preparation and Extraction, American Association of Pharmaceutical Scientists 2011.

16) Pharmaceutical Manufacturing Handbook, Regulations and Quality, Edited by Shayne Cox Gad, 2008, WILEY – INTERSCIENCE.

17) Pharmaceutical Stress Testing Predicting Drug Degradation, Steven W. Baertschi, Karen M. Alsante and Robert A. Reed, Informa Healthcare, 2008.

18) Florence A.T., Attwood D. Drug stability. In physicochemical principles of pharmacy. Last edition, Pharmaceutical Press, London, UK

19) Sautou V, Bossard D, Chedru-Legros V, Crauste-Manciet S, Fleury-Souverain S, Lagarce F, et al. Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations, 1st ed. GERPAC and SFPC, editor, 2013:75. https://www.gerpac.eu/IMG/pdf/guide_stabilite_anglais.pdf.