



دانشکده داروسازی
دوره دکتری حرفه ای

اطلاعات درس:

عنوان درس: کنترل فیزیکوشیمیایی داروها
کد درس: 88
نوع و تعداد واحد¹: 2 واحد نظری
نام مسؤول درس: دکتر علی محمدی
مدرس/ مدرسان: 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 1405 - 1404

اطلاعات مسؤول درس:

رتبه علمی: دانشیار
محل کار: انتهای خیابان کار گر 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

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

توصیف کلی درس:

در یک رژیم دارو درمانی، کنترل عوارض جانبی داروها و به حداقل رساندن آنها جزء اصول اساسی در تضمین ایمنی داروها می باشد. بخش مهمی از عوارض جانبی داروها مربوط به ناخالصی هایی می باشد که همراه ماده اولیه دارویی و اکسیپانها بوده و یا در فرآورده دارویی در طول زنجیره تولید تا مصرف بدلائل مختلف از جمله فرمولاسیون نامناسب، فرایندهای تولید نامعتبر، استفاده از معرف ها و مواد اولیه فاقد کیفیت در سنتز داروها و فرمولاسیون های دارویی، مشکلات بسته بندی، مشکلات زنجیره توزیع، شرایط نگهداری نامناسب در انبار های توزیع و داروخانه ها و بطور کلی عدم بکار گیری صحیح الزامات GDP، GMP، GLP و GSP ایجاد می شوند. ناپایداری فیزیکی، شیمیایی و میکروبی فرآورده های دارویی نه تنها ایمنی و کیفیت داروها را به مخاطره می اندازد، بلکه بطور مستقیم بر فراهمی زیستی و اثربخشی داروها نیز تاثیر می گذارد. مطابق با الزامات GLP با استفاده از آزمایشات فیزیکی، شیمیایی، فیزیکوشیمیایی، میکروبی، فارماکولوژیکی، بیوشیمیایی و ایمنولوژیکی معتبر و انجام آزمونهای پایداری می توان مشکلات ناپایداری داروها را رصد و اقدامات پیشگیرانه و اصلاحی را ارائه نمود. همچنین با کنترل و تعیین سطح ناخالصی ها، بررسی ماهیت ماده اولیه دارویی و تعیین پوتنسی ماده موثره دارویی در فرم بالک و فرآورده دارویی، انجام آزمونهای کارایی فرآورده های دارویی و کنترل کیفیت سیستم بسته بندی می توان کیفیت، اثر بخشی و ایمنی فرآورده های دارویی را تضمین نمود. بطور طبیعی تعداد زیادی از دانش آموختگان رشته داروسازی در داروخانه های شهری و بیمارستانی، صنایع دارویی و آرایشی و بهداشتی، آزمایشگاههای کنترل دارو و غذا و مراکز تحقیقاتی در زمینه تولید، توزیع، کنترل کیفیت و تضمین ایمنی فرآورده های دارویی و آرایشی و بهداشتی و ارائه مشاوره و خدمات دارویی فعالیت می کنند. به لحاظ قانونی سازمانهای متعدد بین المللی شامل سازمان غذا و دارو ایالات متحده آمریکا، سازمان بهداشت جهانی، ICH و فارماکوپه های بین المللی در خصوص کنترل کیفیت و تضمین ایمنی و اثر بخشی داروها مقررات خاصی را وضع نموده اند که آگاهی دانش آموختگان این رشته از قوانین موجود در بهبود عملکرد آنها 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 کیفیت و آنالیز ترکیبات مختلف اعم از ماده موثره و مواد جانبی و بسته بندی، اطلاع از عوامل مختلف تجزیه داروها، علائم ناپایداری داروها و شرایط صحیح نگهداری داروها ضروری می باشد. لذا در این درس نحوه سنجش اعتبار روشهای آنالیز، انواع روشهای نمونه برداری، روشهای استخراج و آماده سازی نمونه ها جهت آنالیز، انواع ناهالسی ها و نحوه اندازه گیری آنها، آزمون های کنترل کیفیت مواد اولیه و فرآورده دارویی، آزمونهای پایداری و الزامات کلیدی QM، GMP، QA و QC در فرایند کنترل و تضمین کیفیت، ایمنی و اثربخشی داروها مورد بحث و بررسی قرار میگیرد.

اهداف اختصاصی / زیرمحورهای هر توان‌مندی:

- 1- مروری بر کلیات کیفیت داروها، استانداردها و فارماکوپه ها
 - 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 فرآورده های دارویی، آماده سازی نمونه ها، روشهای استخراج و تخلیص
 - 4- کلیات روشهای شیمیایی، کلاسیک و دستگاهی تشخیص و تعیین مقدار داروها
 - 5- اعتبار سنجی 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 پروتکل های آزمونهای تعیین پایداری
 - 8- ناخالصی های 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 فرآورده های دارویی
 - 10- مروری بر الزامات کلیدی QM، GMP، QA و QC در داروسازی
- پس از پایان این درس انتظار می رود که فراگیر شیوه درست استفاده از یک فارماکوپه بین المللی 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 فرآورده های دارویی و آزمونهای مهم ویژه کنترل کیفیت اشکال دارویی مختلف را فرا بگیرد.

روش های یاددهی - یادگیری:

- سخنرانی تعاملی (پرسش و پاسخ، بحث در گروه های کوچک □ ایفای نقش □ یادگیری اکتشافی □ هدایت شده)
- کوئیز، بحث گروهی و ...

□ یادگیری مبتنی بر تیم (TBL) □ یادگیری مبتنی بر حل مسئله (PBL) □ یادگیری مبتنی بر □ کلاس وارونه

سناریو

■ آموزش مجازی در سامانه نوید □ استفاده از دانشجویان در تدریس □ بازی □ سایر موارد (لطفاً نام (پادکست، اسلاید، جزوه و فایل متنی، (تدریس توسط همتایان) (برید) -----
محتوای چند رسانه ای، فیلم)

تقویم درس:

نام درس: کنترل فیزیکی و شیمیایی داروها							
مسئول درس: دکتر علی محمدی							
جلسه	عنوان مبحث	نام استاد	تاریخ ارائه	روش یاددهی-یادگیری	نام و شرح وظایف کمک مدرس (TA)	فعالیت های یادگیری	
						تکلی ف	اتاق بحث خود آزمون
1	معرفی اجمالی واحد درسی و منابع، مروری بر الزامات کلیدی QM ، GMP ، QA و QC در داروسازی	علی محمدی	1404/07/1	سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید			
2	بررسی جایگاه فارماکوپه های بین المللی در کنترل و تضمین کیفیت داروها،	علی محمدی	140/07/8 4	سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید		✓	
3	انواع ناخالصیها، حاصله های تجزیه و روشهای کنترل آنها در مواد اولیه و فرآورده های دارویی	علی محمدی	140/07/15 4	سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید			
4	نقش بالانس جرمی و دتکتورهای یونیورسال در کنترل و تضمین کیفیت داروها	علی محمدی	140/07/22 4	سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید			
5	جایگاه اعتبار سنجی در کنترل کیفیت داروها، اصول کلی اعتبار سنجی سیستم آنالیز و روشهای آنالیز مواد اولیه و فرآورده های دارویی	علی محمدی	14/07/29 04	سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید			
6	روشهای بررسی و تفسیر پارامترهای سنجش اعتبار روشهای آنالیز دارو (بخش اول)	علی محمدی	140/08/6 4	سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید		✓	

			سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	140/08/13 4	علی محمدی	روشهای بررسی و تفسیر پارامترهای سنجش اعتبار روشهای آنالیز دارو (بخش دوم)	7
	✓		سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	14/08/20 04	علی محمدی	جایگاه روشهای آنالیز Stability – Indicating در کنترل کیفیت داروها و نقش آزمونهای استرس در طراحی این روشها	8
			سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	140/08/27 4	علی محمدی	بررسی عوامل ناپایداری فیزیکی و شیمیایی مواد اولیه و فرآورده های دارویی	9
			سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	140/09/4 4	علی محمدی	روشهای انجام آزمایشات رسمی پایداری مواد اولیه و فرآورده های دارویی	10
			سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	140/09/11 4	علی محمدی	روشهای کنترل فیزیکوشیمیایی مواد و سیستم بسته بندی مواد اولیه و فرآورده های دارویی (بخش اول)	11
			سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	140/09/18 4	علی محمدی	روشهای کنترل فیزیکوشیمیایی مواد و سیستم بسته بندی مواد اولیه و فرآورده های دارویی (بخش دوم)	12
			سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	140/09/25 4	علی محمدی	الکتروفورز لوله موئین: اصول پایه	13
			سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	1404/10/2	علی محمدی	الکتروفورز لوله موئین: دستگاہوری و طراحی روش آنالیز	14
			سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	1404/10/9	علی محمدی	روشهای استخراج و آماده سازی نمونه ها	15
			سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	140/10/16 4	علی محمدی	آزمایشات فیزیکی کنترل کیفیت فرآورده های دارویی (بخش اول)	16
			سخنرانی تعاملی و ارائه محتوا در سامانه نوید	140/10/23 4	علی محمدی	آزمایشات فیزیکی کنترل کیفیت فرآورده های دارویی (بخش دوم)	17

روش ارزیابی دانشجو:

نام درس: کنترل فیزیکیوشیمیایی 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 بارمبندی 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 کتابهای درسی، نشریه‌های تخصصی، مقاله‌ها و نشانی وبسایت‌های مرتبط می‌باشد.

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. Albini, 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.