

عنوان درس: کنترل میکروبی فرآورده های دارویی

مخاطبان: دانشجویان دکترای حرفه ای داروسازی ترم ۱۰

ساعت پاسخگویی به سوالات فراگیر: یک ربع مابین دو بخش

تعداد و نوع واحد: ۲ واحد نظری

کلاس

هدف کلی دوره: آشنایی با نقش و کاربرد میکروارگانیسمها در داروسازی، نحوه شناسایی میکروارگانیسمها در فرآورده و نحوه کنترل آنها در پروسه ساخت و در محصولات دارویی

اهداف کلی جلسات:

جلسه اول و دوم: ساختار میکروارگانیسمها و اصول پایه میکروب شناسی

جلسه سوم: شناخت روشهای شمارش میکروارگانیسمها

جلسه چهارم: اهداف کلی: اکولوژی میکروارگانیسم در صنعت داروسازی

جلسه پنجم: اهداف کلی: آلودگی میکروبی و تخریب میکروبی فرآورده ها و خطرات ناشی از آن

جلسه ششم: دزفکانتات، پرزرواتیو و آنتی سپتیکهای شیمیایی

جلسه هفتم: ارزیابی آزمایشگاهی مواد ضد میکروب غیر آنتی بیوتیک

جلسه هشتم: مکانیسم و نحوه عملکرد مواد ضد میکروب غیر آنتی بیوتیکی

جلسه نهم و دهم: سنجش میکروبی فرآورده های دارویی

جلسه یازدهم: پروسه استریلیزاسیون و مفهوم استریلیزاسیون

جلسه دوازدهم: کنترل استریلیزاسیون و اطمینان از استریلیتی

جلسه سیزدهم و چهاردهم: فرآورده های دارویی استریل

جلسه پانزدهم و شانزدهم: کنترل میکروبی در کارخانه ساخت محصول دارویی

جلسه اول و دوم:

### اهداف کلی درس: ساختار میکروارگانیسمها و اصول پایه میکروب شناسی

اهداف اختصاصی جلسه: دانشجو قادر باشد:

- ۱- ساختار ویروسها، ویروئیدها و پرابونها، پروکاریوتها و یوکاریوتها، باکتریها و آرکها، قارچها، پروتوزواها را تعریف کند.
- ۲- نامگذاری میکروارگانیسمها را بداند.
- ۳- متابولیسم میکروارگانیسمها را بداند.
- ۴- نحوه کشت میکروارگانیسم و انواع محیط کشت میکروارگانیسم را بشناسد.
- ۵- متدهای کشت میکروارگانیسم را بداند.
- ۶- اهمیت میکروارگانیسمها در صنعت داروسازی را بداند.
- ۸- مشخصات برخی میکروارگانیسم های مهم در داروسازی را بداند.

جلسه سوم:

### اهداف کلی: شناخت روشهای شمارش میکروارگانیسمها

اهداف اختصاصی: دانشجو قادر باشد:

- ۱- روشهای قدیمی شمارش میکروارگانیسم را نام ببرد.
- ۲- مشخصات هرکدام از روشها را بداند.
- ۳- روشهای قدیمی شمارش میکروارگانیسم را مقایسه کند.
- ۴- مزایا و معایب روشهای قدیمی شمارش میکروارگانیسم را بداند.
- ۷- روشهای پورپلیت، روش سورفیس پلیت، شمارش به روش فیلتر غشایی، شمارش به روش **Most probable Number** را یاد بگیرد.
- ۱۰- شمارش به روش میکروسکوپی مستقیم، شمارش به روش کدورت سنجی، شمارش به روش وزن خشک، شمارش به روش اندازه گیری پروتن و نوکلئیک اسید را بداند.
- ۱۴- شمارش با روشهای جدید، شمارش به روش اپی فلورسانس، روش آدنوزین تری فسفات، روش مقاومت سنجی را بداند.

جلسه چهارم :

### اهداف کلی: اکولوژی میکروارگانیسم در صنعت داروسازی

اهداف اختصاصی: دانشجو قادر باشد:

- ۱- محتوای میکروبی اتمسفر را بداند.
- ۲- متدهای اندازه گیری محتوای میکروبی اتمسفر را بداند.
- ۳- کلاس بندی استاندارد اتمسفر را بداند.
- ۴- نحوه کاهش محتوای میکروبی اتمسفر را بداند.
- ۵- آشنایی با انواع آب ، آب خام یا آب اولیه، آب نرم (آب بدون سختی)، آب دیونیزه، آب مقطر را بداند.
  - ۱۱- آب تهیه شده به روش اسمز را بداند.
  - ۱۲- نحوه توزیع آب در مراکز صنعتی را بداند.
  - ۱۳- ضد عفونی آب (استفاده از مواد ضد عفونی کننده شیمیایی، استفاده از روش فیلتراسیون، استفاده از روش ماورای بنفش، نحوه ارزیابی میزان میکروارگانیسم در آب) را بداند.
  - ۱۴- فلورهای پوست و دستگاه تنفس (میکروبهای منتقل شده از اپراتور در ساخت دارو، نحوه پوشش مناسب در سالنهای تولید) را بداند.
  - ۱۵- آلودگی مواد خام را بشناسد.
  - ۱۶- انجام بسته بندی محصولات دارویی را بداند.
  - ۱۷- وضعیت مناسب ساختمان تولید دارو (دیوارها، کف و راه عبور فاضلاب، درها و پنجره ها دستگاهها، لوله های فاضلاب) را بداند.
  - ۱۸- نحوه تمیز سازی بخشهای مختلف سالن تولید دارو را بداند.
  - ۱۹- نحوه چک کردن میزان آلودگی در بخشهای مختلف را بداند.
  - ۲۰- چگونگی استفاده از مواد تمیز کننده و ضد عفونی کننده را بداند.

اهداف کلی: آلودگی میکروبی و تخریب میکروبی فرآورده ها و خطرات ناشی از آن

اهداف اختصاصی: دانشجو قادر باشد:

- ۱- فرآورده دارویی تخریب شده توسط میکروارگانیسم را تعریف کند.
- ۲- نحوه آلودگی میکروبی بر خواص فیزیکوشیمیایی و دارویی محصولات را بداند.
  - ۱- مواد دارویی که بیشتر در معرض تخریب میکروبی قرار میگیرند را بشناسد.
  - ۲- تخریب میکروبی قابل مشاهده در فرآورده های دارویی را بداند.
- ۳- فاکتورهایی که تخریب میکروبی فرآورده ها را تحت تاثیر قرار میدهد (نوع و مقدار آلودگی، فاکتورهای غذایی، محتوای رطوبتی (فعالیت آبی)، پتانسیل احیا، دمای نگهداری، pH، نحوه بسته بندی) را بشناسد.
  - ۳- نحوه محافظت فرآورده ها از آلودگی میکروبی را بداند.
  - ۴- مشکلات ایجاد شده توسط میکروارگانیسمها در فرآورده های دارویی را بشناسد.
  - ۵- منشاء آلودگی و کنترل آن در ساخت فرآورده دارویی را بداند.
  - ۶- منشاء آلودگی محصول حین مصرف را بداند.
  - ۷- نحوه گسترش آلودگی را بداند.
- ۱۰- فاکتورهای تعیین کننده مشکلات ایجاد شده در مصرف کننده در اثر آلودگی میکروبی را بداند.
- ۱۱- نحوه محافظت از داروها با استفاده از مواد ضد میکروب را بداند.
- ۱۲- تاثیر غلظت پرزواتیو، دما، در سایز اینوکولوم را بداند.
- ۱۳- نحوه کنترل کیفیت و کنترل ریسک میکروبی در فرآورده ها را بداند.

جلسه ششم

اهداف کلی:

دزفکانت، پرزواتیو و آنتی سبتیکهای شیمیایی

اهداف اختصاصی: دانشجو قادر باشد:

- ۱- فاکتورهای تعیین کننده انتخاب ضد میکروب را بشناسد.
- ۲- خواص ضد میکروبهای شیمیایی را بشناسد.
- ۳- تست چالش میکروبی را بداند.
- ۴- تاثیر فاکتورهای محیطی بر اثر ضد میکروب را بداند.

۵- عملکرد سمیت مواد ضد میکروب، را بداند.

۶- انواع مواد ضد میکروب ( اسیدها و استرها، الکلها، آلدئیدها، بی گوانیدها، هالوژنها، فلزات سنگین، فنلها، مواد فعال سطح، مواد ضد میکروب متفرقه.

جلسه هفتم

### اهداف کلی: ارزیابی آزمایشگاهی مواد ضد میکروب غیر آنتی بیوتیک

اهداف اختصاصی: دانشجو در پایان قادر باشد:

- ۱- مواد ضد میکروب را تعریف کند.
- ۲- فاکتورهایی که تعیین کننده فعالیت ضد میکروبی است، را بداند.
- ۳- مقاومت میکروبی را تعریف کنند.
- ۴- مفهوم دانسیته میکروبی را بداند.
- ۵- چگونگی تاثیر غلظت ضد میکروب را بداند.
- ۶- فاکتورهای فیزیکی و شیمیایی مواد ضد میکروب را بداند.
- ۷- تاثیر وجود مواد آلی اضافه در محیط مواد ضد عفونی کننده را بداند.
- ۸- نحوه ارزیابی ضد میکروبهای مایع را بداند.
- ۹- تست افیکسیسی مواد ضد میکروب را بداند.
- ۱۰- ارزیابی مواد ضد میکروب جامد را بداند.

جلسه هشتم

### اهداف کلی: مکانیسم و نحوه عملکرد مواد ضد میکروب غیر آنتی بیوتیکی

اهداف اختصاصی: دانشجو در پایان قادر باشد:

- ۱- ساختار دیواره سلولی را تعریف کند.
- ۲- ساختار دیواره سیتوپلاسمی را بداند.
- ۳- اثر ضد میکروب بر پتانسیل غشاء سیتوپلاسمی را بداند.
- ۴- اثر ماده ضد میکروب بر آنزیمهای غشاء سیتوپلاسمی را بداند.
- ۵- تاثیر ماده ضد میکروب بر نفوذ پذیری غشاء سیتوپلاسمی را بداند.
- ۶- تاثیر مواد ضد میکروب بر سیتوپلاسم را بداند.
- ۷- مواد ضد میکروب با چند مکانیسم تاثیر را بشناسد.
- ۸- نحوه پاسخ میکروارگانیسم به ماده ضد میکروب را بداند.

- ۹- مقاومت میکروارگانیسم به ماده ضد میکروب را بشناسد.
  - ۱۰- مقاومت ذاتی - مقاومت اکتسابی را بداند.
  - ۱۱- ساختار اسپور را بشناسد.
  - ۱۲- مکانیسم مقاومت اسپور در برابر ضد میکروب را بشناسد.
- جلسه نهم و دهم

#### اهداف کلی: سنجش میکروبی فرآورده های دارویی

اهداف اختصاصی: دانشجو بعد از جلسه قادر باشد.

- ۱- تعریف سنجش دارو توسط میکروارگانیسم را بداند.
- ۲- روشهای سنجش میکروبی را بداند.
- ۳- ارگانیسمهای مورد استفاده در سنجش میکروبی را بداند.
- ۴- شرایط لازم جهت یک ارگانیسم مناسب برای سنجش میکروبی را بداند.
- ۵- نوع جواب میکروارگانیسم را بداند.
- ۶- اثر ضد میکروب بر روی رشد میکروارگانیسم را بداند.
- ۷- انواع میکروارگانیسمهای مورد استفاده (باکتریها، مخمرها، قارچها، پروتوزا)
- ۸- عوامل موثر در طراحی روش (سن و شرایط کشت، مقدار میکروب، درجه حرارت، محیط های کشت، اکسیژن محیط کشت)
- ۹- تعریف مواد تحریک کننده، جانشین ، و آنتاگونیست در سنجش میکروبی را بداند.
- ۱۰- روشهای انتشار، نوع انتشار، تئوری تشکیل هاله، اصول روشهای انتشار، انتشار عمودی را بشناسد.
- ۱۱- انتشار افقی، روشهای انتشار افقی را بداند.
- ۱۲- روش سیلندر، روش چاهک پلیت، روش قطره پلیت را بشناسد.
- ۱۳- عوامل موثر در اندازه گیری به روش انتشار(آگار، Ph محیط کشت و محلول مورد اندازه گیری، شرایط کشت انکوباتور، طرز قرار دادن ارگانیسمها در روی آگار) را بداند.
- ۱۴- هاله های رشد و عدم رشد را بداند.

جلسه یازدهم

#### اهداف کلی: پروسه استریلیزاسیون و مفهوم استریلیزاسیون

اهداف اختصاصی: در پایان دانشجو قادر باشد:

- ۱- استریلیزاسیون را تعریف کند.
- ۲- حساسیت میکروارگانیسمها به حرارت را تعیین کند.

- ۳- مفهوم مقاومت میکروارگانسیم به حرارت را بداند.
- ۴- متدهای استریلیزاسیون را بداند.
- ۵- استریلیزاسیون با حرارت مرطوب را تعریف کند.
- ۶- استریلیزاسیون با حرارت خشک را بداند.
- ۷- استریلیزاسیون به روش گازی را بداند.
- ۸- استریلیزاسیون با اتیلن اکساید را بداند.
- ۹- استریلیزاسیون با فرمالدئید را بداند.
- ۱۰- استریلیزاسیون با اشعه ( اشعه گاما، الکترون اسلیتور، اشعه ماوراء بنفش)، را بداند.
- ۱۱- استریلیزاسیون با فیلتراسیون را بداند.
- ۱۲- روشهای جدید استریلیزاسیون را بداند.
- ۱۳- نحوه انتخاب روش استریلیزاسیون با توجه به ماهیت محصول استریل شونده را بداند.

جلسه دوازدهم

#### اهداف کلی: کنترل استریلیزاسیون و اطمینان از استریلیتی

اهداف اختصاصی: دانشجو قادر باشد:

- ۱- سطح استریلیتی را تعریف کند.
- ۲- اندازه گیری بیوپردن را بداند.
- ۳- مونیتورینگ محیط را بداند.
- ۴- اعتبار بخشی و مونیتورینگ در حین انجام پروسه استریلیزاسیون را بداند.
- ۵- اندیکاتور فیزیکی، اندیکاتور شیمیایی، اندیکاتور بیولوژیک را بداند.
- ۶- تستهای استریلیتی را بداند.
- ۷- متدهای کارایی روش استریلیزاسیون را بداند.
- ۸- نحوه بی اثر ساختن مواد ضد میکروب را بداند.
- ۹- غیر فعال سازی به روش اختصاصی را بداند.
- ۱۰- غیر فعال سازی به روش رقت سازی، غیر فعال سازی به روش فیلتراسیون را بداند.
- ۱۱- قوانین مربوط به تست استریلیتی را بداند.

جلسه سیزدهم و چهاردهم

#### اهداف کلی: فرآورده های دارویی استریل

اهداف اختصاصی: دانشجو در پایان قادر باشد:

- ۱- انواع فرآورده های استریل را بشناسد.
- ۲- فرآورده های تزریقی را بشناسد.
- ۳- فرآورده های تزریقی با حجم کم، فرآورده های تزریقی با حجم زیاد را بداند.
- ۴- فرآورده های فریز داری شده را بشناسد.
- ۵- بسته بندی، و متدهای بسته بندی همزمان در فرآورده های استریل را بشناسد.
- ۶- کنترل کیفیت ظروف بسته بندی را بداند.
- ۷- کنترل کیفیت فرآورده های تزریقی را بداند.
- ۸- فرآورده های مایه غیر تزریقی استریل را بداند.
- ۹- نحوه استریلیزاسیون فرآورده های چشمی استریل، بانداژها، ایمپلنت، بانداژهای قابل جذب را بداند.
- ۱۰- کنترل کیفیت و اطمینان از کیفیت فرآورده های استریل را بداند.
- ۱۱- بیوپوردن را بداند.
- ۱۲- تست استریلیتی
- ۱۳- پارامتریک ریلیز
- ۱۴- تعریف پیروژن
- ۱۵- تعریف آندوتوکسین
- ۱۶- منابع ورود آندوتوکسین
- ۱۷- روشهای اندازه گیری پیروژن
- ۱۸- روش خرگوش
- ۱۹- تست لال
- ۲۰- مقایسه دو روش خرگوش و لال در اندازه گیری آندوتوکسین

جلسه پانزدهم

#### اهداف کلی: کنترل میکروبی در کارخانه ساخت محصول دارویی

اهداف اختصاصی: دانشجو در پایان قادر باشد:

- ۱- تعریف کارخانه داروسازی را بداند.
- ۲- تعریف اطمینان کیفیت را بداند.
- ۳- تعریف کنترل کیفیت حین ساخت را بداند.
- ۴- کنترل آلودگی میکروبی حین ساخت



- ۵- در نظر گرفتن نقاط کرایتیکال در کارخانه را بدانند.
- ۶- تمیز سازی محیط و کنترل آلودگی را بدانند.
- ۷- کیفیت میکروبی مواد اولیه را بدانند.
- ۸- طراحی متد مناسب کنترل میکروبی را بدانند.
- ۹- کنترل کیفیت و انجام ثبت نتایج آزمایش را بدانند.

منابع اصلی درس (رفرانس):

Hugo&Russell Pharmaceutical Microbiology 2004 1-

Denyer&Baird Handbook of Microbiological Quality Control: Pharmaceuticals and Medical Devices 2-

Guide to Microbiological Control in Pharmaceuticals and Medical Devices 2007 3-

**روش تدریس:**

سخنرانی- پرسش و پاسخ

**رسانه‌های کمک آموزشی:**

ویدئو پروژکتور، وایت‌برد

**سنجش و ارزیابی:**

ساعت	تاریخ	نمره	روش آزمون	آزمون
		13	سوالات تستی	آزمون پایان ترم
۱۴-۱۲	یکشنبه ۹۸/۱/۲۶	5	سوالات تستی	آزمون میان ترم
		۲	پرسش کلاسی و انجام تحقیق	فعالیت‌های کلاسی

مقررات درس و انتظارات از دانشجویان:

۱- حضور منظم در کلاس

۲- عدم استفاده از گوشی همراه

۳- شرکت در فعالیتهای پرسش و پاسخ و بحث گروهی

۴- دانشجو تشویق میشود که از منابع معرفی شده استفاده کند

۵- مطرح شدن سوالات در ساعت پاسخگویی به سوالات فراگیر (یک ربع وسط استراحت)

ردیف:	تاریخ	ساعت	نام مدرس	کنترل میکروبی داروها، موضوع درس
۱	شنبه ۹۷/۱۱/۱۳	۱۰-۱۲	دکتر میرزایی	اصول تعیین مقادارهای میکروبیولوژیکی
۲	شنبه ۹۷/۱۱/۲۷	۱۰-۱۲	دکتر میرزایی	تعیین مقدار به روش کدورت سنجی
۳	شنبه ۹۷/۱۲/۴	۱۰-۱۲	دکتر میرزایی	اصول محافظت فرآورده ها علیه میکروارگانیسم ها
۴	شنبه ۹۷/۱۲/۱۱	۱۰-۱۲	دکتر میرزایی	اصول محافظت فرآورده ها علیه میکروارگانیسم ها
۵	شنبه ۹۷/۱۲/۱۸	۱۰-۱۲	دکتر میرزایی	مفاهیم نظری در تعیین اثر بخشی محافظ ها
۶	شنبه ۹۷/۱۲/۲۵	۱۰-۱۲	تعطیل رسمی	
۷	شنبه ۸۹/۱/۱۷	۱۲-۲	امتحان نیم ترم	-----
۸	شنبه ۹۸/۱/۲۴	۱۰-۱۲	دکتر میرزایی	آلودگی میکروبی فرآورده های دارویی
۹	شنبه ۹۸/۱/۳۱	۱۰-۱۲	دکتر میرزایی	اصول GMP در ساخت فرآورده با کیفیت از نظر میکروبی
۱۰	شنبه ۹۸/۲/۷	۱۰-۱۲	دکتر میرزایی	امتحان نیم ترم
۱۱	شنبه ۹۸/۲/۱۴	۱۰-۱۲	دکتر میرزایی	روش های شمارش میکروارگانیسم های زنده در فرآورده
۱۲	شنبه ۹۸/۲/۲۱	۱۰-۱۲	دکتر میرزایی	روش های شمارش میکروارگانیسم های زنده

در فرآورده				
روش های جستجوی پاتوژن ها در فرآورده	دکتر میرزایی	۱۲-۱۰	شنبه 98/2/28	۱۳
مفاهیم اولیه سترون سازی	دکتر میرزایی	۱۲-۱۰	شنبه 98/3/4	۱۴
اصول GMP در ساخت فرآورده های دارویی	دکتر میرزایی	۱۲-۱۰	شنبه 98/3/11	۱۵
	تعطیل رسمی	۱۲-۱۰	شنبه 98/3/18	۱۶