راهنمای علمی ناخالصی های دارویی در
کنترل کیفیت صنعتی

آشنایی با انواع ناخالصی های دارویی، ماهیت شیمیایی، مکانیسم های تشکیل و منشأ خضور آنها در قرآورده های دارویی



هدیه آموزشی مدرسه کنترل کیفیت داروسازی صنعتی

موسسه بین المللی علوم نوبنیاد

راهنمای علمی
ناخالصی‌های دارویی
در کنترل کیفیت صنعتی

مقدمه

اهمیت شناخت ناخالصی های دارویی در صنعت داروسازی



ناخالصی ها یکی از چالش‌های مهم در تولید فرآورده‌های دارویی هستند که می توانند بر کیفیت، پایداری و ایمنی دارو تأثیر بگذارند.

این ترکیبات ممکن ؛ست از مواد اولیه منشأ بگیرند، در جریان واکنش های شیمیایی و فرایندهای تولید شکل بگیرند. یا بر اثر تخریب مواد دارویی و برهم کنش با سایر اجزای فرآورده ایجاد شوند.

ماهیت و تنوع

ناخالصی های دارویی گروه متنوعی از مواد با منشأ، ساختار و آثار متفاوت هستند.

منابع و مسیرهای ورود

ناخالصی ها می توانند در مراحل مختلف از مواد اولیه، فرایند تولید، محیط وبسته بندی وارد فرآورده شوند.

اهمیت در کنترل کیفیت

شناخت انواع ناخالصی ها برای اطمینان از کیفیت، ایمنی و اثربخشی دارو ضروری است.

نمونه ای از مسیرهای حضور یا تشکیل ناخالصی ها در چرخه تولید دارو



مواد اولیه

وجود ناخالصی های ذاتی، در مواد اولیه پا ورود برخی ترکیبات ناخواسته همراه آنها.



فرایند تولید

تشکیل ناخالصی های جدید در اثر واکنش های شیمیایی، شرایط فرایند با برهم کنش با اجزای فرمولاسیون.



نگهداری و طول عمر محصول

تخریب شیمیایی بر اثر رطوبت، دما، نور یا اکسیداسیون و تولید محصولات تخریب دارو.

هدف این بسته آموزشی، آشنایی با مهم ترین گروه های ناخالصی دارویی، ویژگی های شیمیایی، مسیرهای تشکیل و منشأ حضور آنها در فرآورده های دارویی است.

راهنمای علمی
ناخالصی های دارویی
در کنترل کیفیت صنعتی

شناخت و طبقه بندی ناخالصی های دارویی



ناخالصی دارویی چیست؟

به ماده یا جزء ناخواسته ای گفته می‌شود که در ماده موثره یا فرآورده دارویی حضور دارد و جزو ترکیب موردنظر آن نیست.

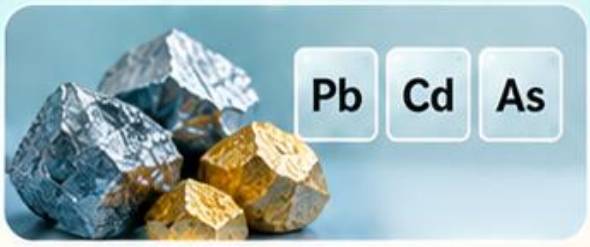
گروه های اصلی ناخالصی های دارویی بر اساس ماهیت

ناخالصی های آلی
Organic Impurities



شامل مواد اولیه باقی مانده، واسطه های سنتز، محصولات جانبی واکنش و محصولات تخریب شیمیایی.

ناخالصی های معدنی و عنصری
Inorganic & Elemental Impurities



شامل برخی عناصر و ترکیبات معدنی که ممکن است از مواد اولیه، کاتالیست ها یا تجهیزات وارد محصول شوند.

حلال های باقیمانده
Residual Solvents



حلال های آلی فراری که در مراحل ساخت استفاده شده اند و ممکن است مقادیری از آنها در ماده یا فرآورده باقی بماند.

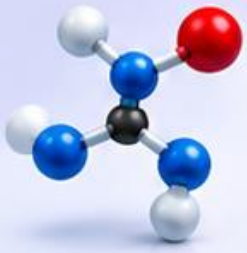
دو گروه با اهمیت ویژه

ناخالصی های جهش زا
Mutagenic Impurities



ناخالصی هایی که به دلیل توانایی یا احتمال ایجاد تغییرات ژنتیکی، از منظر ایمنی مورد توجه خاص قرار می گیرند.

نیتروزامین ها
Nitrosamines



خانواده ای از ترکیبات شیمیایی که برخی اعضای آن دارای نگرانی قابل توجه از نظر جهش زایی و سرطان زایی هستند.

این دو گروه لزوماً مستقل از گروه های اصلی نیستند؛ یک ناخالصی ناشی از سنتز یا تخریب ممکن است همزمان در گروه ناخالصی های جهش زا نیز قرار بگیرد.

راهنمای علمی
ناخالصی های دارویی
در کنترل کیفیت صنعتی



ناخالصی های ناشی از سنتز ماده موثره

Process-Related Organic Impurities

ماهیت شیمیایی

در سنتز یک ماده موثره دارویی، معمولاً چندین واکنش شیمیایی انجام می شود و در کنار محصول اصلی، ممکن است ترکیبات دیگری نیز در مخلوط واکنش حضور داشته باشند.

مکانیسم تشکیل

واکنش های شیمیایی همیشه به طور کامل یا با انتخاب پذیری مطلق انجام نمی شوند. تبدیل ناقص مواد اولیه یا انجام واکنش های جانبی می تواند منجر به ایجاد ترکیبات ناخواسته شود.

منشا صنعتی

این گروه از ناخالصی ها یا عمدتاً با فرایند سنتز و خالص سازی ماده موثره ارتباط دارند.



سنتز ماده موثره



خالص سازی



ماده موثره
(با ناخالصی های احتمالی)

مهم ترین انواع این ناخالصی ها

مواد اولیه واکنش نداده



واسطه های واکنش



محصولات جانبی واکنش



ایزومرهای ناخواسته



مثال علمی: آسپرین

در سنتز استیل سالیسیلیک اسید (آسپرین)، سالیسیلیک اسید یکی از مواد اولیه واکنش است. اگر تبدیل یا خالص سازی کامل نباشد، ممکن است مقداری سالیسیلیک اسید در ماده موثره باقی بماند.



راهنمای علمی
ناخالصی های دارویی
در کنترل کیفیت صنعتی



ناخالصی های ناشی از هیدرولیز دارو

Hydrolytic Degradation Products

ماهیت شیمیایی

این ناخالصی ها زمانی تشکیل می شوند که ماده مؤثره دارو یا یکی از اجزای فرمولاسیون در اثر واکنش با آب یا رطوبت دچار تخریب شیمیایی شود.

مکانیسم تشکیل

آب، رطوبت یا شرایط اسیدی یا بازی می توانند پیوندهای حساس مانند استرها، آمیدها یا لاکتون ها و لاکتام ها را بشکنند و محصولات تخریب ایجاد کنند.

منشا صنعتی

این ناخالصی ها در مراحل مختلف تولید و نگهداری دارو می توانند ایجاد شوند، از جمله:



قرارگیری در معرض رطوبت در حین تولید



استفاده از فرآیندهای آبی یا گرانولاسیون مرطوب



خشک کردن ناقص محصول



شرایط نامناسب نگهداری یا بسته بندی

مهم ترین ترکیبات مستعد هیدرولیز



استرها



آمیدها



لاکتام ها



لاکتون ها

مثال علمی: آموکسی سیلین

آموکسی سیلین می تواند در حضور رطوبت یا آب دچار هیدرولیز شود و تجزیه گردد، به ویژه اگر شرایط نگهداری آن مناسب نباشد.



راهنمای علمی
ناخالصی های دارویی
در کنترل کیفیت صنعتی



ناخالصی های ناشی از اکسیداسیون دارو

Oxidative Degradation Products

ماهیت شیمیایی

ناخالصی هایی که در اثر واکنش های اکسیداسیونی و افزایش حالت اکسایش در ساختار دارو ایجاد می شوند.

مکانیسم تشکیل

واکنش دارو با اکسیژن یا سایر گونه های اکسیدکننده که موجب تغییر گروه های شیمیایی حساس (مانند فنول ها، آمین ها، تیول ها و پیوندهای غیراشباع) و تشکیل محصولات تخریب شده می شود.

منشا صنعتی

این ناخالصی ها معمولاً در مراحل مختلف فرایند تولید، فرمولاسیون و نگهداری دارو ایجاد می شوند.



فرایند تولید
(تماس با اکسیژن)



فرمولاسیون
(وجود مواد مستعد اکسیداسیون)



نگهداری
(نور، دما و اکسیژن)

مهم ترین گروه های مستعد اکسیداسیون

ترکیبات فنولی



ترکیبات آمینی

ترکیبات تیولی
(حاوی گروه SH)



ترکیبات غیراشباع
(دارای پیوند دوگانه)



مثال علمی: لوودوپا

لوودوپا یک داروی حساس به اکسیداسیون است که می تواند در اثر تماس با اکسیژن به محصولات اکسیدشده (مانند دوپاکینون) تبدیل شود که موجب تغییر رنگ و کاهش پایداری دارو می شوند.



راهنمای علمی
ناخالصی های دارویی
در کنترل کیفیت صنعتی

ناخالصی های ناشی از تخریب نوری دارو

Photodegradation Products



ماهیت شیمیایی

ناخالصی هایی که در اثر جذب انرژی نور توسط ماده دارویی و تغییر ساختار شیمیایی آن ایجاد می شوند.

مکانیسم تشکیل

تغییر ساختار شیمیایی مواد دارویی در اثر جذب انرژی نور، که می تواند باعث اکسیداسیون، تغییر آرایش فضایی (ایزومریزاسیون) یا شکست پیوندهای شیمیایی (فتولیز) شود.

منشا صنعتی

این ناخالصی ها معمولاً در مراحل تولید، نگهداری و توزیع دارو و در اثر مواجهه با نور (طبیعی یا مصنوعی) ایجاد می شوند.



تولید
(مواجهه با نور در فرآیند)



نمونه برداری
(تماس با نور محیط)



جابه جایی
(مواجهه در حمل و نقل)



نگهداری
(قرارگیری در شرایط نامناسب نوری)

مهم ترین مسیرهای تخریب نوری دارو



فتواکسیداسیون
(واکنش های اکسیداسیونی ناشی از نور)



فتوایزومریزاسیون
(تغییر آرایش فضایی مولکول بر اثر نور)



فتولیز
(شکست پیوندهای شیمیایی بر اثر نور)

مثال علمی: نیفدیپین



نیفدیپین از داروهای شناخته شده حساس به نور است که در اثر مواجهه با نور می تواند دچار تغییر ساختار شیمیایی و تشکیل محصولات تخریب نوری شود.

راهنمای علمی
ناخالصی های دارویی
در کنترل کیفیت صنعتی

حلال های باقیمانده در مواد دارویی

Residual Solvents



ماهیت شیمیایی

حلال های باقیمانده، حلال های آلی فراری هستند که در فرایند ساخت مواد و فرآورده های دارویی به کار می‌روند و ممکن است مقداری از آنها پس از پایان فرایند در محصول باقی بماند.

مکانیسم باقی ماندن

در این گروه، معمولا واکنش شیمیایی جدیدی رخ نمی دهد، بلکه بخشی از حلال مصرف شده در مراحل ساخت، تبلور، استخراج یا خشک کردن به طور کامل حذف نمی شود و در ماده دارویی یا فرآورده نهایی باقی می ماند.

منشا صنعتی

این گروه از ناخالصی ها عمدتاً با مصرف حلال ها در مراحل مختلف فرایندهای صنعتی ارتباط دارند.



سنتز و استخراج



تبلور و خالص سازی



ماده دارویی
با حلال باقیمانده

مهم ترین نمونه های این حلال ها



متانول



استون



اتانول



بنزن

مثال علمی: استامینوفن

در فرایند تبلور استامینوفن با استفاده از اتانول، ممکن است مقداری از این حلال در بلورهای ماده مؤثره باقی بماند. این مثال نشان می دهد که حتی پس از جداسازی و خشک شدن ظاهری بلورها، امکان حضور حلال باقیمانده وجود دارد.



راهنمای علمی
ناخالصی های دارویی
در کنترل کیفیت صنعتی



ناخالصی های عنصری در داروسازی

Elemental Impurities

ماهیت شیمیایی

ناخالصی های عنصری، عناصر شیمیایی ناخواسته ای هستند که ممکن است در مواد اولیه، ماده موثره یا فرآورده دارویی حضور داشته باشند. این عناصر معمولا به صورت فلزات یا شبه فلزات مطرح می شوند و از نظر سمیت و میزان مواجهه اهمیت بالایی دارند.

مکانیسم ورود

این ناخالصی ها معمولا در اثر واکنش تخریبی ایجاد نمی شوند، بلکه از منابع خارجی وارد ماده دارویی می شوند. استفاده از کاتالیست های فلزی، تماس با تجهیزات، مواد کمکی فرایند و بعضی اجزای بسته بندی می تواند موجب ورود آنها به محصول شود.

منشا صنعتی

این گروه از ناخالصی ها عمدتآ با مواد اولیه، تجهیزات و فرایند تولید ارتباط دارند.



مواد اولیه



تجهیزات و تماس فرایندی



کاتالیست ها و اجزای فرایند

مهم ترین عناصر دارای اهمیت



سرب



کادمیوم



آرسنیک



پالادیوم

مثال علمی: پالادیوم

در بعضی مسیرهای سنتز مواد دارویی، از کاتالیست های حاوی پالادیوم استفاده می شود. اگر مراحل خالص سازی به اندازه کافی موثر نباشند، ممکن است مقدار اندکی از پالادیوم به عنوان ناخالصی عنصری در ماده موثره باقی بماند.



راهنمای علمی
ناخالصی های دارویی
در کنترل کیفیت صنعتی



ناخالصی های عنصری در داروسازی

Elemental Impurities

ماهیت شیمیایی

ناخالصی های عنصری، عناصر شیمیایی ناخواسته ای هستند که ممکن است در مواد اولیه، ماده موثره یا فرآورده دارویی حضور داشته باشند. این عناصر معمولاً به صورت فلزات یا شبه فلزات مطرح می شوند و از نظر سمیت و میزان مواجهه اهمیت بالایی دارند.

مکانیسم ورود

این ناخالصی ها معمولا در اثر واکنش تخریبی ایجاد نمی شوند، بلکه از منابع خارجی وارد ماده دارویی می شوند. استفاده از کاتالیست های فلزی، نماس با تجهیزات، مواد کمکی فرایند و بعض اجزای بسته بندی می تواند موجب ورود آنها به محصول شود.

منشا صنعتی

این گروه از ناخالصی ها عمدتاً با مواد اولیه، تجهیزات و فرایند تولید ارتباط دارند.



مواد اولیه



تجهیزات و تماس فرایندی



کاتالیست ها و اجزای فرایند

مهم ترین عناصر دارای اهمیت



سرب



کادمیوم



آرسنیک



پالادیوم

مثال علمی: والسارتان

در برخی مسیرهای سنتز والسارتان، از کاتالیست های حاوی پالادیوم استفاده می شود. در چنین فرایندهایی، ممکن است مقادیر اندکی پالادیوم پس از مراحل خالص سازی در ماده موثره باقی بماند و به عنوان ناخالصی عنصری مطرح شود.



راهنمای علمی
ناخالصی های دارویی
در کنترل کیفیت صنعتی

ناخالصی های جهش زا در داروسازی

Mutagenic Impurities



ماهیت شیمیایی

ناخالصی‌هایی که به دلیل توانایی ایجاد جهش ژنتیکی و احتمال آسیب به DNA اهمیت ویژه دارند. این گروه بر اساس نوع خطر تعریف می شوند، نه منشأ تشکیل.

مکانیسم اثر

برخی ترکیبات می توانند مستقیما یا پس از تبدیل متابولیکی با DNA واکنش دهند و موجب آسیب ژنتیکی (جهش) شوند.

منشا صنعتی

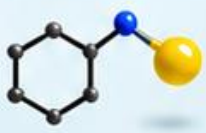
این ناخالصی ها می توانند از مواد اولیه سنتز، واسطه های واکنش، محصولات جانبی و برخی محصولات تخریب دارو نشات بگیرند.



مواد اولیه (منابع بالقوه) ← واسطه های واکنش (ترکیبات واکنش‌پذیر) ← محصولات جانبی (همراه سنتز) ← محصولات تخریب (در شرایط نگهداری)

مهم ترین انواع این ناخالصی ها

ترکیبات آلکیله کننده



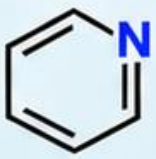
ترکیبات اپوکسیدی



ترکیبات آلدئیدی واکنش پذیر



ترکیبات با ساختارهای واکنش پذیر دیگر



مثال علمی: ایماتینیب مسیلات

در برخی مسیرهای ساخت ایماتینیب مسیلات، امکان تشکیل ناخالصی های جهش زایی مانند متیل متان سولفونات (MMS) و اتیل سولفونات (EMS) وجود دارد. این ترکیبات می توانند با آلکیله کردن DNA موجب جهش ژنتیکی شوند.



راهنمای علمی
ناخالصی های دارویی
در کنترل کیفیت صنعتی

نیتروزامین ها در فرآورده های دارویی

Nitrosamine Impurities



ماهیت شیمیایی

نیتروزامین‌ها خانواده ای از ترکیبات آلی دارای گروه N-Nitroso هستند که برخی از آنها به دلیل ویژگی های جهش زایی و سرطان زایی اهمیت ویژه ای دارند.

مکانیسم تشکیل

واکنش برخی آمین های مستعد با عوامل نیتروزکننده در شرایط شیمیایی مناسب، موجب تشکیل نیتروزامین‌ها می شود.

منشا صنعتی

مواد اولیه، مسیرهای سنتز و برهم کنش های شیمیایی، در فرآورده نهایی، از جمله امکان واکنش ترکیبات موجود در برخی مواد جانبی با ساختارهای آمینی.

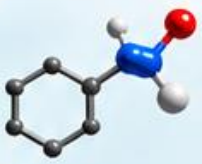


نیتروزامین (مانند NDMA) | عامل نیتروزکننده (نیتریت) | آمین‌ها (مانند دی متیل آمین)

مهم ترین انواع این ناخالصی ها



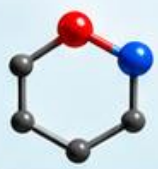
نیتروزامین های ساده (مانند NDMA)



نیتروزامین های حلقوی (مانند NPYR)



نیتروزامین های پیچیده (مرتبط با مواد مؤثره)



نیتروزامین های فرآیندی (محصول جانبی سنتز)

مثال علمی: متفورمین پیوسته رهش



در برخی بچ های قرص متفورمین پیوسته رهش، ناخالصی ان-نیتروزودی متیل آمین (NDMA) شناسایی شده است. در بعضی از این بچ ها مقدار NDMA از حد قابل قبول فراتر رفته بود. این مثال اهمیت بررسی نیتروزامین ها در فرآورده دارویی نهایی را نشان می دهد.

راهنمای علمی
ناخالصی های دارویی
در کنترل کیفیت صنعتی

مواد استخراج شونده و مهاجر از بسته بندی

Extractables & Leachables



ماهیت شیمیایی

ترکیباتی که ممکن است از ظروف، درپوش ها و سایر اجزای در تماس با دارو آزاد شوند و در شرایط مشخص وارد فرآورده دارویی شوند.

مکانیسم ورود

انتقال ترکیبات از مواد بسته بندی به فرآورده از طریق فرایندهایی مانند نفوذ انحلال و مهاجرت مولکولی.

منشا صنعتی

ظروف پلیمری، درپوش های الاستومری، افزودنی های مواد بسته بندی و سایر اجزای در تماس با فرآورده.

تمایز دو مفهوم کلیدی

Extractables



ترکیباتی که در شرایط آزمایشگاهی تعریف شده (شرایط شدید) می‌توانند از بسته بندی استخراج شوند.

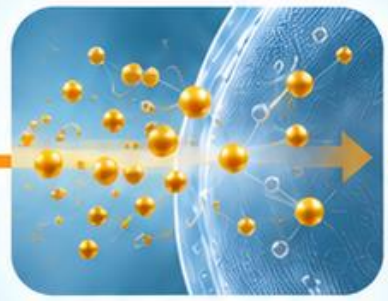
Leachables



ترکیباتی که در شرایط واقعی نگهداری، از بسته بندی به فرآورده دارویی مهاجرت و وارد آن می‌شوند.



اجزای بسته بندی
(ظرف، درپوش، پلیمر)



مهاجرت ترکیبات
(نفوذ و انحلال)



ورود به فرآورده دارویی
(Leachables)

مثال علمی: پاکلیتاکسل تزریقی



در برخی فرمولاسیون های تزریقی پاکلیتاکسل، تماس محلول رقیق شده با کیسه ها یا ست های تزریق از جنس PVC می تواند باعث مهاجرت نرم کننده DEHP به محلول دارویی شود. این مورد نمونه ای مستند از مواد مهاجر در تجهیزات در تماس با دارو است.

راهنمای علمی
ناخالصی های دارویی
در کنترل کیفیت صنعتی

آلودگی متقاطع در تولید دارو

Cross-Contamination



ماهیت آلودگی

آلودگی متقاطع به ورود ناخواسته یک ماده، فرآورده یا بقایای آن به ماده یا فرآورده دیگر گفته می شود. در این حالت معمولا واکنش شیمیایی جدیدی رخ نمی دهد، اما حضور ماده ناخواسته می تواند کیفیت و ایمنی محصول را تحت تاثیر قرار دهد.

مکانیسم ورود

این آلودگی معمولا از طریق انتقال فیزیکی ذرات یا باقیمانده ها رخ می دهد. ذرات معلق، باقی ماندن مواد روی تجهیزات، تماس سطوح، ابزار یا ظروف مشترک و حرکت مواد و کارکنان بین نواحی مختلف می توانند عامل ورود این آلودگی باشند.

منشا صنعتی

استفاده از تجهیزات مشترک، تمیزسازی ناکافی پس از تولید، طراحی نامناسب جریان مواد و کارکنان، جابجایی همزمان چند محصول و کنترل ناکافی شرایط محیطی از مهم ترین منشاهای صنعتی آلودگی متقاطع هستند.

مهم ترین مسیرهای این آلودگی



ذرات معلق در هوا



باقیمانده روی سطوح و تجهیزات



انتقال از لباس و ابزار کارکنان



اختلاط ناخواسته در جابجایی و انبارش

منشا صنعتی

این نوع آلودگی معمولا در جریان استفاده مشترک از محیط، تجهیزات یا مسیرهای جابجایی میان دو محصول رخ می دهد.



تولید محصول اول



تجهیزات یا محیط مشترک



ورود به محصول دوم

مثال علمی: پنی سیلین



اگر بقایای یک داروی پنی سیلینی پس از پایان تولید به طور کامل از تجهیزات پاک نشود، ممکن است در بچ بعدی یک فرآورده غیرپنی سیلینی وارد شود. این نوع آلودگی متقاطع حتی در مقادیر کم نیز می تواند برای برخی بیماران مشکل ایمنی ایجاد کند.

راهنمای علمی
ناخالصی های دارویی
در کنترل کیفیت صنعتی



آلودگی های فیزیکی در فرآورده های دارویی

Physical Contamination

ماهیت آلودگی

آلودگی فیزیکی به حضور ناخواسته ذرات یا مواد خارجی در فرآورده دارویی گفته می شود. این ذرات ممکن است با چشم دیده شوند یا در ابعاد ریزتر در محصول وجود داشته باشند.

مکانیسم ورود

ذرات خارجی می توانند در اثر سایش تجهیزات، شکستگی یا جدا شدن اجزا، ورود مواد معلق از محیط، یا انتقال ذرات از مواد اولیه و بسته بندی وارد محصول شوند.

منشا صنعتی

این گروه از آلودگی ها معمولا با تجهیزات، محیط تولید، مواد اولیه و اجزای بسته بندی ارتباط دارند.



تجهیزات و خط تولید



بسته بندی و ظروف



فرآورده دارویی
(با ذرات خارجی احتمالی)

مهم ترین انواع این آلودگی ها



ذرات شیشه



ذرات فلزی



الیاف و گرد و غبار



قطعات لاستیکی یا پلاستیکی

مثال علمی: فرآورده تزریقی



در بعضی فرآورده های تزریقی، ذرات شیشه می توانند در اثر لایه لایه شدن سطح داخلی ویال یا شکستگی های بسیار ریز ایجاد شوند. حضور این ذرات یکی از نمونه های شناخته شده آلودگی فیزیکی در داروسازی است.

راهنمای علمی
ناخالصی های دارویی
در کنترل کیفیت صنعتی



آلودگی های میکروبی در داروسازی

Microbial Contamination

ماهیت میکروبی

آلودگی میکروبی به حضور ناخواسته باکتری ها، قارچ ها، مخمرها یا فرآورده های حاصل از آنها در ماده، فرآورده یا محیط تولید دارو گفته می شود.

مکانیسم تشکیل

ورود یا رشد میکروارگانیسم ها معمولا از طریق آب، مواد اولیه، هوا، سطوح، تجهیزات، کارکنان یا شرایط نگهداری نامناسب رخ می دهد و می تواند به تکثیر آلودگی در فرآورده منجر شود.

منشا صنعتی

این آلودگی ها عمدتا با آب، مواد اولیه، محیط تولید، تجهیزات و شرایط نگهداری ارتباط دارند.



مواد اولیه و آب



تولید و پرکنی



فرآورده دارویی
(با خطر آلودگی میکروبی)

مهم ترین انواع این آلودگی ها



باکتری ها



قارچ ها و کپک ها



مخمرها



اندوتوکسین ها و سموم میکروبی

مثال علمی: شربت خوراکی



در یک فرآورده مایع خوراکی، اگر آلودگی میکروبی آب یا محیط تولید وجود داشته باشد، رشد باکتری ها یا قارچ ها می تواند باعث افزایش بار میکروبی و عدم انطباق فرآورده با حدود فارماکوپه شود.

راهنمای علمی
ناخالصی های دارویی
در کنترل کیفیت صنعتی

نقشه یکپارچه منشا ناخالصی ها در داروسازی صنعتی

Integrated Map of Impurity Sources in Pharmaceutical Manufacturing

نگاه کلی

ناخالصی ها و آلودگی های دارویی می توانند در مراحل مختلف چرخه تولید، فرمولاسیون، بسته بندی و نگهداری وارد فرآورده شوند.

چرخه فرآیند و منابع اصلی ناخالصی ها

۱ مواد اولیه



- ناخالصی های همراه مواد اولیه
- عناصر ناخواسته مانند فلزات سنگین

۲ سنتز ماده موثره



- مواد اولیه واکنش نداده
- واسطه‌های واکنش
- محصولات جانبی
- حلال های باقیمانده
- کاتالیست های باقیمانده

۳ فرمولاسیون و تولید



- محصولات تخریب (مانند هیدرولیز و (اکسیداسیون)
- برهم کنش های ناخواسته بین مواد فرمولاسیون

۴ تجهیزات و محیط تولید



- آلودگی‌های فیزیکی (مانند ذرات خارجی)
- آلودگی های میکروبی (مانند باکتری ها و قارچ ها)
- آلودگی متقاطع (انتقال ناخواسته مواد بین فرآورده ها)

۵ بسته بندی



- مواد استخراج شونده (Extractables)
- مواد مهاجر (Leachables) از ظروف، درپوش ها و سایر اجزای بسته بندی

۶ نگهداری



- محصولات تخریب ناشی از:
- هیدرولیز
- اکسیداسیون
- نور

طبقه بندی کلی ناخالصی ها

ناخالصی ها و آلودگی های دارویی بر اساس ماهیت به سه گروه اصلی طبقه بندی می‌شوند که هرکدام می توانند در یک یا چند مرحله از چرخه تولید ایجاد شوند.

- ناخالصی های شیمیایی
- آلودگی های فیزیکی
- آلودگی های میکروبی



راهنمای علمی
ناخالصی های دارویی
در کنترل کیفیت صنعتی



از شناخت ناخالصی ها تا کنترل کیفیت دارو

اهمیت شناخت

شناخت ماهیت شیمیایی ناخالصی ها، مکانیسم های تشکیل و منشا صنعتی آنها، یکی از پایه های علمی درک مسائل کیفیت فرآورده های دارویی است.

نقش در QC

یکی از محورهای مهم کنترل کیفیت داروسازی صنعتی (QC)، شناسایی و اندازه گیری ناخالصی ها و اطمینان از انطباق میزان آنها با حدود مجاز و معیارهای پذیرش تعیین شده است.



در مدرسه کنترل کیفیت داروسازی صنعتی موسسه علوم نوبنیاد



در کنار مجموعه گسترده ای از مباحث تخصصی دیگر، با الزامات کنترل ناخالصی های دارویی بر اساس گایدلاین ها و استانداردهای بین المللی آشنا خواهید شد.

موسسه بین المللی علـوم نـویـنیاد

مدرسه کنترل کیفیت داروسازی صنعتی

آموزش مفهومی و کاربردی کنترل کیفیت دارو



محورهای آموزشی

- عملیات خوب تولید (GMP)
- عملیات خوب آزمایشگاهی (GLP)
- عملیات نمونه برداری و توزین (GSWP)
- الزامات آزمایشگاه QC (ISO17025)
- مستندسازی و تدوین SOP
- احراز صلاحیت دستگاه ها (Qualification)
- معتبرسازی روش‌های آنالیز (Validation)
- کنترل کیفیت حین تولید (IPQC)

مناسب برای رشته های

داروسازی، شیمی و مهندسی شیمی، علوم زیستی، میکروبیولوژی و سایر رشته های مرتبط

Industrial School of Pharmaceutical Quality Control (QC)

با گواهینامه بین المللی از سوئیس