موسسه بین المللی علوم نوبنیاد

اصول علمی توسعه Assay های کنترل کیفیت دارو

راهنمای مفهومی برای درک مسیر انتخاب و توسعه روش Assay



مؤسسه بین المللی علوم نوبنیاد

بخش اول

مفاهیم پایه سنجش کمی در کنترل کیفیت دارو

از جایگاه Assay در QC تا ضرورت سنجش ماده مؤثره



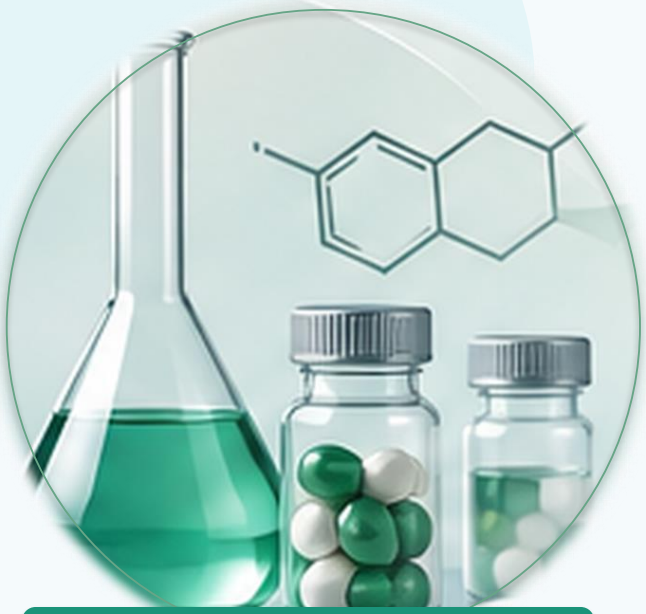
مقدار ماده مؤثره به عنوان ویژگی کیفی دارو

چرا کنترل مقدار ماده مؤثره بخشی از کیفیت دارو است؟

- درمان دارویی مبتنی بر رسیدن دز مشخصی از ماده موثره دارو به بیمار است.
- مقدار ماده موثره تحویل شده به بیمار می تواند بر اثربخشی و ایمنی دارو اثر بگذارد.

- اگر دوز ماده موثره هر واحد دارو که بیمار مصرف می کند (مثلا یک عدد قرص) کمتر از دز مقرر باشد، ممکن است اثربخشی دارو کاهش یابد.
- اگر دوز هر واحد دارو که بیمار مصرف می کند بیشتر از مقدار مقرر باشد ممکن است موجب سمیت یا عوارض جانبی شود.

- به همین دلیل، در داروسازی صنعتی مقدار ماده موثره یک ویژگی نیازمند کنترل است.
- کنترل به این معنی است که تضمین شود ماده موثره موجود در هر واحد مصرفی دارو (مثلا یک عدد قرص) تفاوت معنی داری با مقدار مقرر استاندارد ندارد.



مثال: ایبوپروفن 200 میلی گرم

در قرص ایبوپروفن 200 میلی گرمی، عدد درج شده روی بسته بندی مقدار اسمی ماده موثره در هر واحد دارویی را بیان می کند. این عدد به تنهایی نشان نمی دهد که مقدار ماده موثره موجود در هر قرص اختلاف معنی داری با مقدار مقرر ندارد.

مقدار ماده موثره یک ویژگی تعریف شده و قابل کنترل در فرآورده دارویی است.

Assay چیست و چه چیزی را اندازه گیری می کند؟

برای کنترل مقدار ماده مؤثره در نمونه واقعی، باید ابتدا بتوانیم آن را به طور کمی اندازه بگیریم.

Assay در کنترل کیفیت دارویی آزمونی است که مقدار ماده موثره را در یک نمونه از محصول دارویی تعیین می کند.

برای مثال، اگر نمونه ای از قرص ایبوپروفن را بررسی کنیم، Assayمی تواند مقدار ایبوپروفن موجود در همان نمونه را مشخص کند. سپس نتیجه را متناسب با مبنای گزارش، مثلاً درصد مقدار اسمی، بیان می کنیم.

هدف Assay، اندازه گیری کمی است نه صرفا شناسایی ماده.

ضرورت طراحی یک زنجیره اندازه گیری قابل اعتماد

برای یک نتیجه قابل اعتماد، باید کل زنجیره اندازه گیری درست طراحی شود.

شناخت ماده و نمونه ← انتخاب و توسعه روش ← ثبت پاسخ آنالیز ← تفسیر نتیجه

مسئله اصلی

چه مقدار ماده موثره در نمونه وجود دارد؟

شرط پاسخ معتبر

روش باید برای همان نمونه و هدف مناسب باشد.

کاربردهای آزمون Assay در صنعت داروسازی

در مواد اولیه دارویی

پیش از استفاده از ماده اولیه در تولید، لازم است ویژگی های کیفی آن بررسی شوند. یکی از این ویژگی ها مقدار ماده مورد نظر است.

Assay می تواند مقدار ماده مؤثره را بر مبنای تعریف شده مشخص کند. این اطلاعات در کنار سایر آزمون ها برای ارزیابی انطباق ماده اولیه با مشخصات به کار می روند.

در توسعه فرمولاسیون

در توسعه فرآورده، نمونه های آزمایشی ساخته و بررسی می شوند. اندازه گیری مقدار ماده مؤثره کمک می کند ترکیب نمونه ها و اثر برخی تغییرات فرمولاسیون یا فرایند ارزیابی شود.

نتایج Assay بخشی از داده های لازم برای شناخت کیفیت نمونه های در حال توسعه هستند.

در کنترل کیفیت محصول نهایی

پس از تولید، نمونه هایی از فرآورده مطابق برنامه کنترل کیفیت بررسی می شوند. Assay مقدار ماده مؤثره را اندازه گیری می کند و نتیجه آن با مشخصات تعیین شده مقایسه می شود.

این آزمون یکی از شواهد مورد استفاده در ارزیابی کیفیت بچ است و در کنار سایر آزمون ها تفسیر می شود.

در مطالعات پایداری

در مطالعات پایداری، نمونه های دارو طی زمان و تحت شرایط تعریف شده بررسی می شوند. Assay کمک می کند تغییرات مقدار ماده مؤثره در طول نگهداری مشخص شود.

در این کاربرد، اندازه گیری انتخابی ماده مؤثره در حضور محصولات تخریب مرتبط می تواند اهمیت ویژه ای داشته باشد.

اثر کاربرد Assay بر انتظارات عملکردی روش

یک ماده مؤثره ممکن است برای هدف های مختلف اندازه گیری شود. برای نمونه، مقدار ایبوپروفن می تواند در محصول تازه تولیدشده یا در نمونه ای که مدتی نگهداری شده است بررسی شود.

در کنترل کیفیت محصول نهایی

نمونه شامل ماده مؤثره و اجزای فرمولاسیون است. روش باید بتواند مقدار ایبوپروفن را در حضور ترکیبات مرتبط با این نمونه به درستی تعیین کند.

در مطالعات پایداری

در طول نگهداری ممکن است محصولات تخریب نیز تشکیل شوند. اگر روش برای این کاربرد انتخاب شود، باید توانایی آن در اندازه گیری ایبوپروفن در حضور محصولات تخریب مرتبط بررسی شود.

وقتی کاربرد نتیجه تغییر می کند، ممکن است انتظارات مربوط به ویژگی های عملکردی روش هم تغییر کنند.

جایگاه Assay در مجموعه آزمون های کنترل کیفیت

کنترل کیفیت دارو تنها به اندازه گیری مقدار ماده مؤثره محدود نیست. هر آزمون، ویژگی متفاوتی از کیفیت فرآورده را بررسی می کند. در جدول زیر، نقش چند آزمون رایج را با زبان ساده می بینیم.

آزمون	ویژگی مورد بررسی	کارکرد آزمون
Identification	تأیید هویت	بررسی می کند ماده موجود همان ماده ای است که انتظار داریم.
Assay	تعیین مقدار	مقدار ماده مؤثره را در نمونه اندازه گیری می کند.
Impurities	ناخالصی ها	وجود یا مقدار ترکیبات ناخواسته مرتبط را بررسی می کند.
Dissolution	آزادسازی	نشان می دهد ماده مؤثره در محیط آزمون چگونه آزاد می شود.
Content Uniformity	یکنواختی مقدار	تفاوت مقدار ماده مؤثره را بین واحدهای منفرد بررسی می کند.

آزمون های مختلف، جنبه های متفاوت و مکمل کیفیت دارو را ارزیابی می کنند.

مبنای بیان مقدار ماده مؤثره در شکل های دارویی

مقدار ماده مؤثره در همه داروها به یک شکل بیان نمی شود. مبنای بیان آن به نوع فرآورده بستگی دارد. در قرص و کپسول، مقدار معمولاً به هر واحد دارویی مربوط است. در داروهای مایع می تواند به حجم معینی از فرآورده اشاره کند و در کرم یا پماد، اغلب به صورت درصد غلظت بیان می شود.

قرص

200 میلی گرم در هر قرص

مقدار در یک واحد دارویی

شربت

100 میلی گرم در هر 5 میلی لیتر

مقدار در حجم معین

سوسپانسیون

125 میلی گرم در هر 5 میلی لیتر

مقدار در حجم معین پس از یکنواخت سازی

کرم

1 درصد وزنی

1 گرم ماده در 100 گرم فرآورده

در محاسبه Assay، مقدار اندازه گیری شده باید با همان مبنای مقدار اسمی مقایسه شود.

مقدار اسمی و مقدار اندازه گیری شده

برای هر فرآورده، مقدار مورد انتظار ماده مؤثره از قبل مشخص است. این مقدار معمولاً روی بسته بندی یا برچسب دارو درج می شود و «مقدار اسمی» (Label Claim) نام دارد.

مقدار اندازه گیری شده، عددی است که پس از آزمایش نمونه دارویی به دست می آید. اکنون می توانیم این دو مقدار را با هم مقایسه کنیم.

مقدار اسمی | Label Claim

مقداری که برای هر واحد یا حجم مشخصی از دارو اعلام شده است.

مقدار اندازه گیری شده

مقداری که آزمایشگاه از بررسی نمونه دارویی به دست می آورد.

مثال: روی قرص 200 میلی گرم نوشته شده است، آزمایش نمونه می تواند 196 میلی گرم نشان دهد.

مقایسه مقدار اسمی و مقدار اندازه گیری شده در فرآورده ها

برای فهم بهتر، چند فرآورده فرضی را در نظر می گیریم. در هر ردیف، مقدار اول از قبل برای دارو تعریف شده و مقدار دوم حاصل اندازه گیری نمونه است. اختلاف این دو عدد هنوز به تنهایی درباره قابل قبول بودن محصول چیزی نمی گوید.

فرآورده	مقدار اسمی	مقدار اندازه گیری شده
قرص ایبوپروفن	200mg / قرص	196mg / قرص
شربت ماده A	5mL /100mg	5mL /98mg
سوسپانسیون ماده B	5mL /125mg	5mL /122mg
کرم ماده C	1% وزنی	0.98% وزنی

معیار مقایسه همیشه واحد و مبنای گزارش همان فرآورده است.

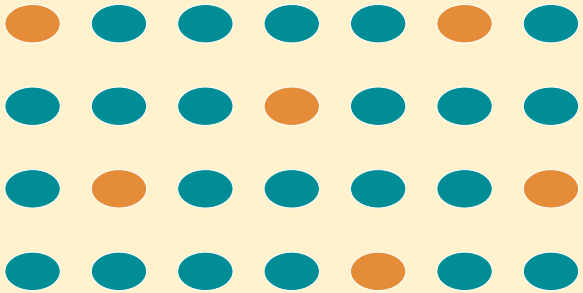
نمونه برداری و دامنه اعتبار نتیجه

آزمایشگاه معمولاً تمام داروهای یک بچ را یک به یک آزمایش نمی کند. نمونه هایی طبق یک برنامه مشخص برداشته می شوند و نتیجه آزمون در وهله نخست درباره همان نمونه ها اطلاعات می دهد.

اگر هدف تعیین مقدار متوسط ماده باشد، نوع نمونه و آماده سازی آن با حالتی که هدف بررسی مقدار ماده در تک تک واحدهاست تفاوت خواهد داشت.

در نتیجه، هنگام تفسیر هر عدد Assay باید علاوه بر مقدار گزارش شده، بدانیم نمونه چگونه انتخاب شده و نتیجه نماینده چه بخشی از محصول است.

بچ تولیدی



نمونه مناسب ← نتیجه قابل تفسیر

قبل از تفسیر یک نتیجه، باید بدانیم نمونه چگونه انتخاب شده و نتیجه به چه چیزی تعمیم داده می شود.

مقدار متوسط و یکنواختی واحدهای دارویی

برای یک بچ قرص، ممکن است مقدار ماده مؤثره در قرص های منفرد یکسان نباشد. فرض کنیم پنج قرص دارای مقادیر زیر باشند. میانگین آن ها دقیقاً 200 میلی گرم است، اما هر قرص الزاماً 200 میلی گرم ندارد.

قرص 1	قرص 2	قرص 3	قرص 4	قرص 5
180 mg	**190 mg**	**200 mg**	**210 mg**	**220 mg**

میانگین = (180 + 190 + 200 + 210 + 220) ÷ 5 = 200mg

اگر فقط از میانگین اطلاع داشته باشیم، نمیتوانیم بدانیم هر قرص به تنهایی چه مقدار ماده موثره داشته است. ممکن است تعدادی کمتر و تعدادی بیشتر از مقدار مقرر باشند، در حالی که میانگین همچنان مناسب به نظر برسد.

اطلاعات حاصل از یک نمونه ترکیبی یا میانگین نمونه ها به خودی خود قابل تعمیم به تمام واحدهای منفرد نیست.

مراحل اندازه گیری کمی ماده مؤثره

برای به دست آوردن مقدار ماده مؤثره در یک فرآورده، معمولاً چند کار پشت سر هم انجام می دهیم. ابتدا نمونه ای متناسب با هدف آزمون انتخاب می کنیم، سپس ماده مورد نظر را در شرایطی قرار می دهیم که قابل اندازه گیری باشد. در مرحله بعد، روش آزمایش یک پاسخ آنالیز ثبت می کند. با استفاده از رابطه ای که میان پاسخ و مقدار ماده برقرار کرده ایم، غلظت یا مقدار ماده به دست می آید. سرانجام با درنظرگرفتن حجم ها، رقت ها و مبنای نمونه اولیه، نتیجه قابل گزارش Assay محاسبه می شود.

فرایند پنج مرحله ای اندازه گیری کمی

1. **انتخاب نمونه**
   بخشی مناسب از فرآورده برای آزمون انتخاب می شود.
2. **آماده سازی**
   ماده مؤثره به وضعیت مناسب اندازه گیری منتقل می شود.
3. **ثبت پاسخ آنالیز**
   ویژگی مرتبط با مقدار ماده ثبت می شود.
4. **کمی سازی**
   پاسخ ثبت شده به غلظت یا مقدار تبدیل می شود.
5. **گزارش نتیجه**
   مقدار ماده با مبنای تعیین شده بیان می شود.

در مثال قرص ایبوپروفن: نمونه قرص انتخاب می شود، محلول مناسب تهیه می شود، پاسخ آنالیز ثبت می شود و در نهایت مقدار ایبوپروفن محاسبه و گزارش می گردد.

انتخاب نمونه و تعیین مبنای آزمون

در آغاز باید مشخص کنیم چه چیزی را قرار است اندازه بگیریم و نتیجه درباره کدام نمونه یا کدام واحد دارویی خواهد بود.
انتخاب نمونه باید با هدف آزمون سازگار باشد، زیرا نتیجه یک نمونه نامناسب، لزوما نماینده فرآورده نیست.

هدف اندازه گیری

آیا می خواهیم مقدار ماده موثره را در یک واحد دارویی تعیین کنیم یا مقدار متوسط آن را در نمونه ای مرکب بسنجیم؟

مبنای نمونه برداری

بر اساس هدف، مشخص می شود چه تعداد واحد یا چه مقدار از یک فرآورده باید برای آزمون انتخاب شود.

مثال قرص ایبوپروفن

نتیجه Assay روی نمونه مرکب، به تنهایی مقدار ماده موثره هر قرص منفرد را مشخص نمی کند. بنابراین باید قبل از نمونه برداری، هدف اندازه گیری روشن باشد.

انتخاب نمونه یک تصمیم علمی است، نه فقط برداشتن مقداری ماده از فرآورده.

آماده سازی نمونه برای اندازه گیری

ماده موثره در فرآورده دارویی معمولا همراه مواد دیگری قرار دارد. آماده سازی نمونه باید آن را در وضعیتی قرار دهد که روش بتواند پاسخ قابل اعتماد ثبت کند، بدون آنکه مقدار ماده به شکل نامطلوب تغییر کند.

منطق کلی آماده سازی نمونه

نمونه انتخاب شده

فرآورده یا بخش مورد آزمون

←

حل شدن یا استخراج

انتقال ماده به محیط سنجش

←

کنترل تداخل ها

کاهش اثر اجزای دیگر

←

پایداری و بازیابی

حفظ ماده تا زمان سنجش

اصل اول

ماده باید تا حد مناسب وارد محلول اندازه گیری شود.

اصل دوم

در جریان آماده سازی نباید ماده از دست برود یا تخریب شود.

آماده سازی صحیح باید ماده موثره را بدون اتلاف یا تغییر نامطلوب، در شرایط مناسب اندازه گیری قرار دهد.

منابع اصلی خطا در آماده سازی نمونه

1

انحلال یا استخراج ناقص

بخشی از ماده به دستگاه نمی رسد و مقدار کمتر از واقع گزارش می شود.

2

اتلاف هنگام آماده سازی

انتقال، جذب یا جداسازی نامناسب می تواند بازیابی را کاهش دهد.

3

تخریب نمونه

نور، گرما یا شرایط شیمیایی ممکن است مقدار ماده هدف را تغییر دهد.

خطای نمونه برداری یا آماده سازی می تواند از دقت ابزار مهم تر باشد.

تعیین شرایط آماده سازی نمونه

تا اینجا دیدیم که اندازه گیری مقدار یک ماده فقط خواندن عدد دستگاه نیست. نمونه باید انتخاب و آماده شود، پاسخ آنالیز ثبت گردد و سپس با محاسبه مناسب، مقدار ماده تعیین شود. اما اگر یک بار نمونه را با حلالی مشخص و بار دیگر با حلال متفاوت آماده کنیم، ممکن است نتایج تغییر کنند. بنابراین لازم است تمام مراحل مؤثر و شرایط اجرای آن ها تعریف شوند. مجموعه این مراحل و شرایط، یک روش آنالیز را تشکیل می دهد.

روش آنالیز (Analytical Procedure)

مجموعه مشخص و مستندی از عملیات و شرایطی است که برای اندازه گیری یک ویژگی از نمونه به کار می رود.

برای مثال، روش Assay یک قرص باید مشخص کند:

چه مقدار نمونه برداریم، آن را چگونه آماده کنیم، پاسخ را در چه شرایطی اندازه بگیریم و نتیجه را با چه محاسباتی گزارش کنیم.

نمونه

چه مقدار و از کدام بخش فرآورده؟

←

آماده سازی

با چه حلال و چه شرایطی؟

←

اندازه گیری

با چه راهبرد و چه شرایطی؟

←

محاسبه

با کدام رابطه و اطلاعات؟

تعریف دقیق شرایط باعث می شود روش قابل اجرا، بررسی و مستندسازی باشد.

ثبت پاسخ آنالیز و ارتباط آن با مقدار ماده

پس از آماده سازی نمونه، روش اندازه گیری یک پاسخ آنالیز ثبت می کند. این پاسخ یک مشاهده آزمایشگاهی است و هنوز لزوما مقدار ماده موثره محسوب نمی شود. نوع پاسخ به فناوری انتخاب شده بستگی دارد.

روش جذب نوری

جذب نور

عدد ثبت شده نشان می دهد نمونه چه میزان نور را در شرایط تعیین شده جذب کرده است.

روش کروماتوگرافی

سطح پیک

سطح پیک می تواند با مقدار ماده جدا شده و آشکارسازی شده ارتباط داشته باشد.

روش تیتراسیون

حجم مصرفی واکنشگر

مقدار واکنشگر مصرف شده می تواند مبنای تعیین مقدار ماده باشد.

پاسخ آنالیز زمانی به کار می آید که رابطه آن با مقدار ماده شناخته شده باشد.

موسسه بین المللی علوم نوبنیاد

بخش دوم

مبانی علمی اندازه گیری مواد موثره دارویی

تز نمونه اولیه تا پاسخ آنالیز و نتیجه قابل گزارش





چارچوب مفهومی اندازه گیری کمی در Assay

برای گزارش یک نتیجه Assay، چند پرسش را به ترتیب پاسخ می دهیم: دقیقاً چه مقدار یا غلظتی را در کدام نمونه می خواهیم بدانیم؟ از چه ویژگی قابل اندازه گیری ماده استفاده می کنیم؟ چگونه پاسخ ثبت شده را به مقدار ماده تبدیل می کنیم؟
پاسخ این پرسش ها به هم وابسته است. برای مثال، حتی اگر پاسخ دستگاه دقیق باشد، اشتباه در تعریف نمونه یا محاسبه ضریب رقت می تواند نتیجه نهایی را نادرست کند.

هدف اندازه گیری

Measurand

مقدار ایبوپروفن در نمونه مشخص

←

داده آزمایش

پاسخ آنالیز

عدد یا سیگنال ثبت شده

←

رابطه کمی

کالیبراسیون

تبدیل پاسخ به غلظت

←

نتیجه

گزارش مقدار

مقدار ماده با مبنای مناسب

در ادامه می بینیم چگونه پژوهشگر با شناخت ماده و نمونه، شرایط این مسیر را انتخاب می کند و روش اندازه گیری را توسعه می دهد.

هدف اندازه گیری: ویژگی اصلی مورد آزمون در Assay

وقتی می گوییم «مقدار ایبوپروفن را اندازه بگیریم»، هنوز یک نکته اساسی روشن نیست: مقدار ایبوپروفن در چه چیزی؟
در پودر حاصل از چند قرص؟ در یک قرص منفرد؟ یا در محلولی که از نمونه تهیه کرده ایم؟
باید از ابتدا مشخص کنیم نتیجه قرار است حاصل بررسی چه نمونه ای باشد و بر چه مبنایی گزارش شود.

مثال: قرص ایبوپروفن 200 میلی گرمی

موضوع اندازه گیری:
مقدار ایبوپروفن در نمونه انتخاب شده از قرص ها
مبنای گزارش:
مقدار متناظر با یک قرص، یا درصد مقدار اسمی

ویژگی مورد اندازه گیری | Measurand

در علم اندازه گیری، به کمیتی که قصد تعیین آن را داریم Measurand می گویند. تعریف آن باید نوع کمیت و موضوع اندازه گیری را مشخص کند تا معلوم باشد عدد نهایی به چه چیزی مربوط است.

«مقدار ایبوپروفن در نمونه ترکیبی قرص ها» با «مقدار ایبوپروفن در یک قرص منفرد» دو Measurandمتفاوت اند.

مفهوم پاسخ آنالیز

بسیاری از روش های Assay ابتدا یک کمیت قابل اندازه گیری ثبت می کنند، نه مقدار ماده را به طور مستقیم. این کمیت «پاسخ آنالیز» (Analytical Response) خوانده می شود. شکل پاسخ به روش اندازه گیری و نحوه کارکرد دستگاه های سنجش بستگی دارد. سه نمونه از پاسخ آنالیز در روش های مختلف را در زیر می بینیم.

نمونه هایی از پاسخ آنالیز در روش های مختلف اندازه گیری

جذب نور در روش جذبی

سطح پیک در کروماتوگرافی

مقدار واکنشگر در تیتراسیون

مثال: اگر دستگاه برای محلول ایبوپروفن عدد 1040 را ثبت کند، «1040» پاسخ آنالیز است. برای فهمیدن اینکه این عدد معادل چه غلظتی است، باید رابطه پاسخ و غلظت را بشناسیم.

کالیبراسیون: مرتبط کردن پاسخ آنالیز و غلظت

دستگاه ابتدا «پاسخ آنالیز» را ثبت می کند، نه مقدار ماده موثره را.

آنچه دستگاه نشان می دهد

در UV-Vis عدد جذب نور و در HPLC معمولا مساحت پیک ثبت می شود. این عدد هنوز مقدار ماده در نمونه نیست.

آنچه باید بدانیم

برای محاسبه مقدار ماده باید مشخص شود یک غلظت معلوم چه پاسخی ایجاد می کند و پاسخ چگونه با غلظت تغییر می کند.

کاری که کالیبراسیون انجام می دهد

کالیبراسیون رابطه پاسخ آنالیز و مقدار یا غلظت معلوم ماده را برقرار می کند تا بتوان نمونه مجهول را اندازه گرفت.

پس کالیبراسیون حلقه ارتباط میان عدد ثبت شده توسط دستگاه و نتیجه کمی آزمون است.

کالیبراسیون بر اساس داده های معلوم انجام می شود.

برای شناخت رابطه پاسخ با غلظت، از چند محلول استاندارد با غلظت های متفاوت اما معلوم استفاده می شود. این محلول ها همگی در شرایط یکسان آنالیز می شوند و پاسخ آنالیز برای آنها ثبت می شود. به این ترتیب برای هر محلول استاندارد یک جفت داده داریم: غلظت معلوم و پاسخ ثبت شده. این داده ها مبنای رسم نمودار و بررسی مدل کمی هستند. وقتی رابطه مناسب تعیین شد، می توانیم پاسخ نمونه مجهول را با همان مبنا تفسیر کنیم.

محلول های معلوم

چند غلظت مشخص و قابل اعتماد تهیه می کنیم.

ثبت پاسخ

برای هر محلول، پاسخ آنالیز را اندازه می گیریم.

مقایسه داده ها

بررسی می کنیم پاسخ چگونه با غلظت تغییر کرده است.

رابطه کمی

رابطه مناسب را می سازیم تا غلظت مجهول محاسبه شود.

پس کالیبراسیون حلقه ارتباط میان عدد ثبت شده توسط دستگاه و نتیجه کمی آزمون است.

داده های استانداردها و پاسخ متناظر

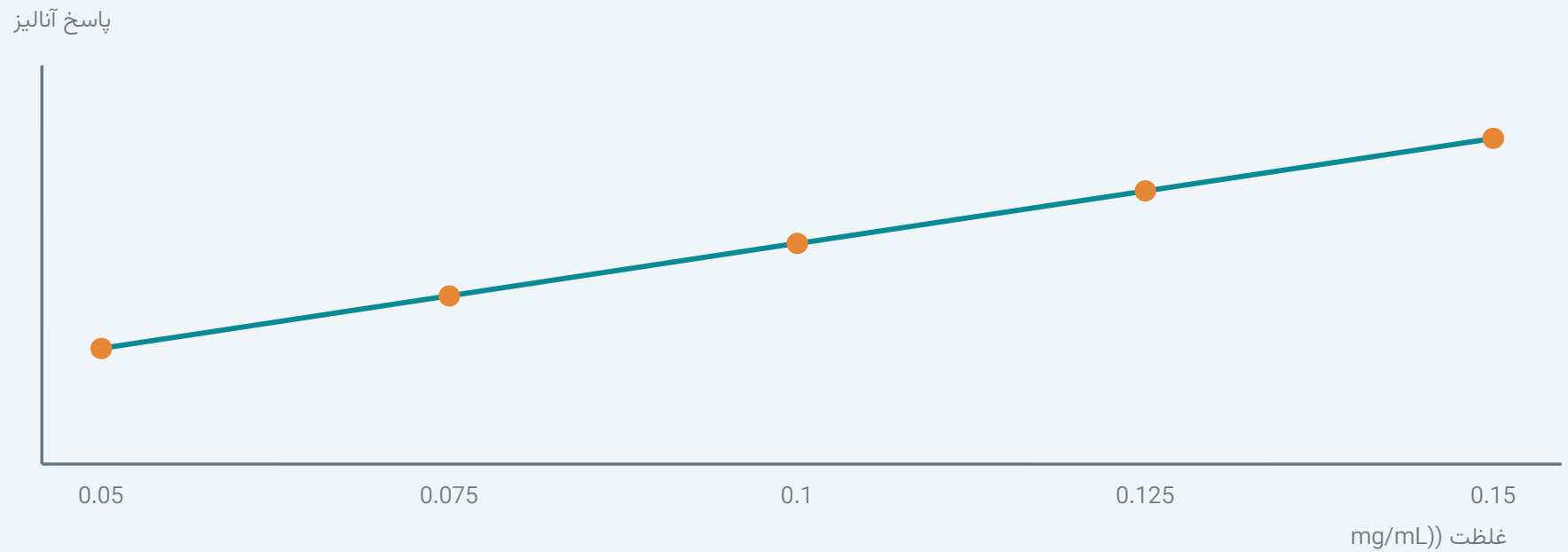
برای اینکه رابطه را ملموس ببینیم، پنج غلظت معلوم را در نظر می گیریم. داده های زیر فرضی هستند و برای فهم سازوکار کالیبراسیون طراحی شده اند.

شماره استاندارد	غلظت ((mg/mL	پاسخ آنالیز
1	0.050	550
2	0.075	800
3	0.100	1050
4	0.125	1300
5	0.150	1550

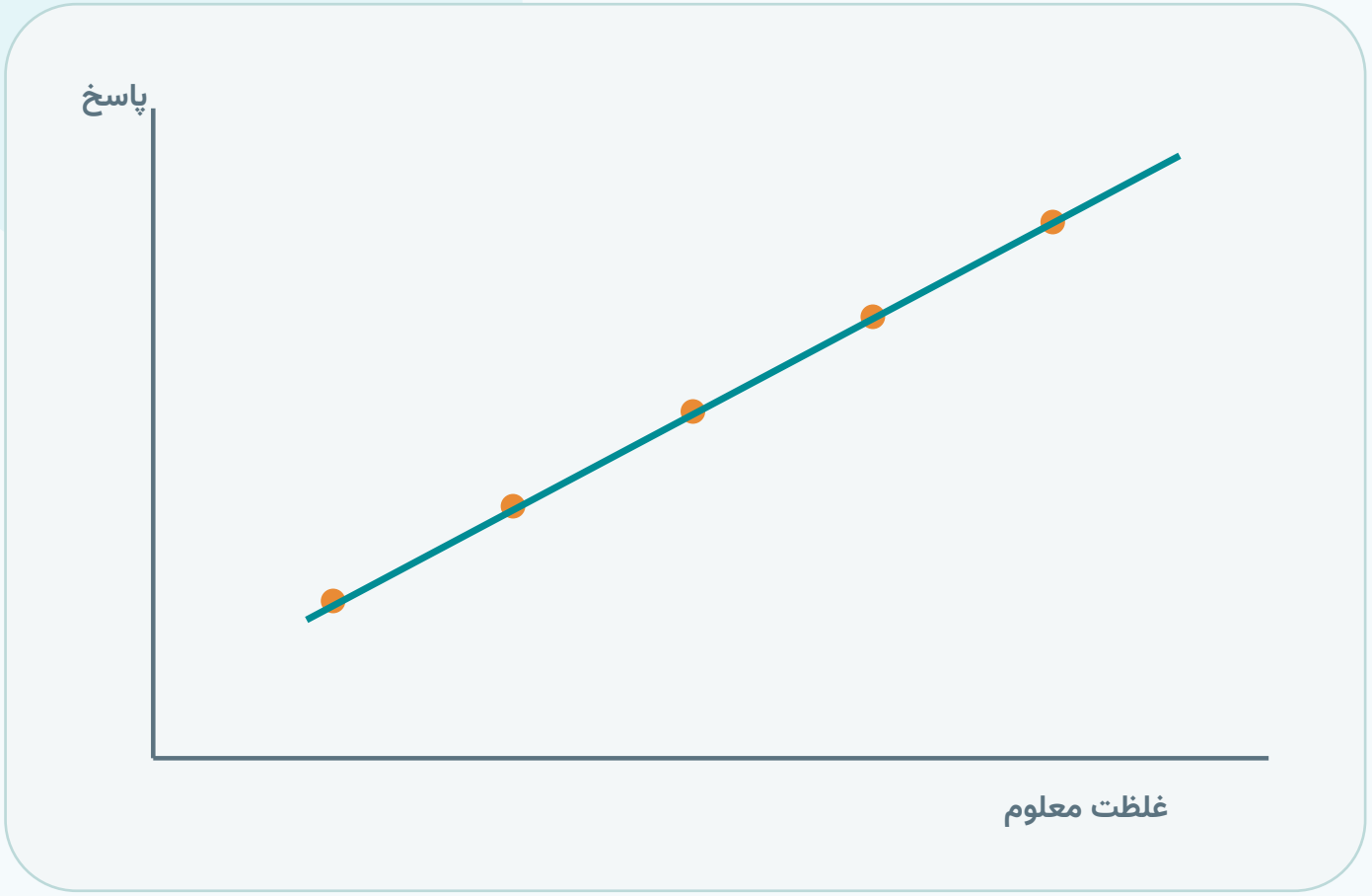
در این داده ها، به ازای هر افزایش مشخص غلظت، پاسخ نیز به میزان منظم افزایش می یابد.

داده های استانداردها و پاسخ متناظر

اگر غلظت های معلوم را روی محور افقی و پاسخ را روی محور عمودی قرار دهیم، هر محلول استاندارد یک نقطه در نمودار خواهد بود. منحنی کالیبراسیون، رابطه میان پاسخ اندازه گیری شده و مقدار یا غلظت معلوم ماده را نشان می دهد. مجموعه نقاط، شکل رابطه را آشکار می کند (در اینجا رابطه خطی است).



تفسیر اجزای منحنی کالیبراسیون



شیب

میزان تغییر پاسخ در برابر تغییر غلظت

عرض از مبدا

پاسخ پیش بینی شده مدل در غلظت صفر

پراکندگی نقاط

نشان می دهد پاسخ های واقعی چقدر از مدل فاصله دارند

یاداوری معادله خط

هدف نهایی از کالیبراسیون یافتن رابطه کمی میان پاسخ آنالیز و غلظت است. وقتی داده ها در محدوده مورد نظر با یک رابطه خطی سازگارند، می توان این رابطه را با معادله یک خط بیان کرد.

$$y = mx + b$$

پاسخ (y)

پاسخ ثبت شده توسط دستگاه برای محلول استاندارد یا نمونه مجهول

غلظت (x)

مقداری که هدف ما تعیین آن از روی پاسخ نمونه است

ضرایب مدل

شیب (m) و عرض از مبدا (b) از داده های استانداردها به دست می آیند.

$$x = (y - b) / m$$

تبدیل منحنی کالیبراسیون به رابطه کمی

در مثال ما رابطه پاسخ آنالیز و غلظت خطی بود و بنابراین می توان آن را به صورت یک معادله توصیف کرد:

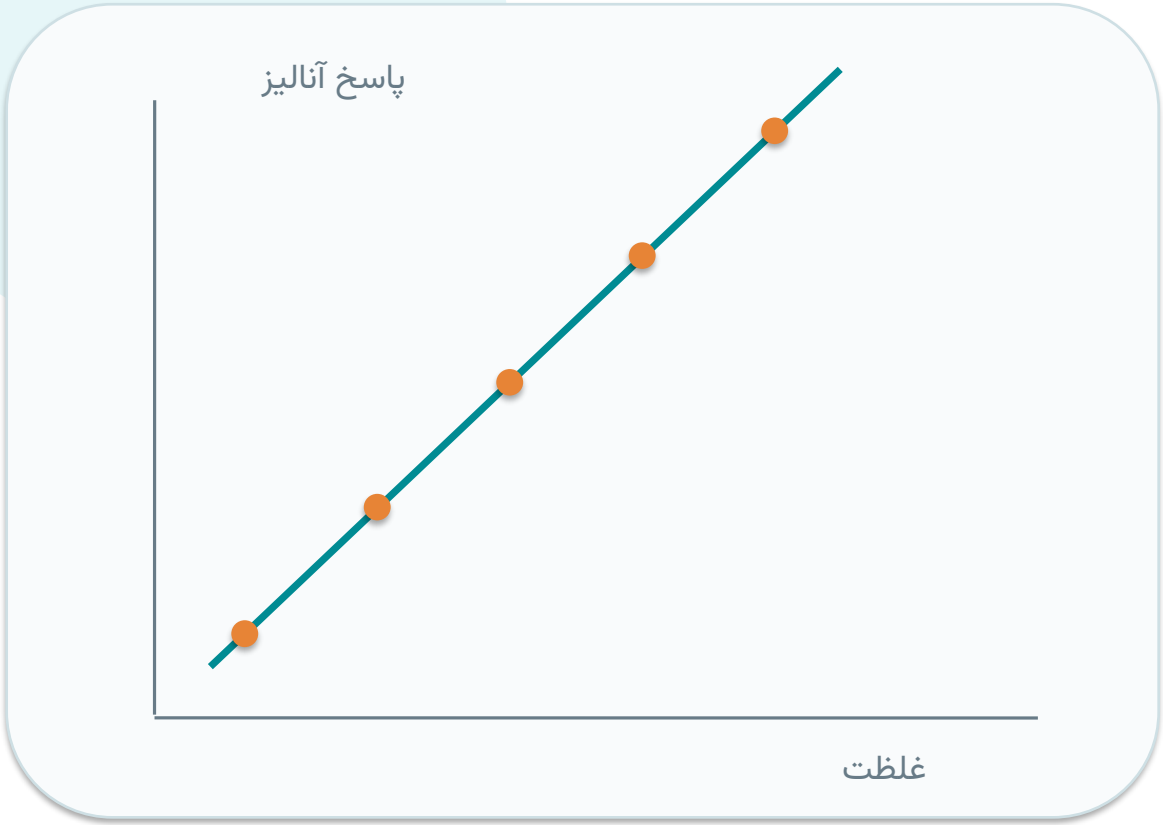
$$\text{Response} = m \times \text{Concentration} + b$$

سپس می توانیم با بازنویسی معادله فوق، غلظت مجهول را بر اساس پاسخ معلوم محاسبه کنیم:

$$\text{Concentration} = (\text{Response} - b) / m$$

در روابط فوق m شیب خط و b عرض از مبدا است که توسط روش های آماری تعیین می شود.

تعیین غلظت نمونه مجهول از پاسخ آنالیز



با تعیین شیب (m) و عرض از مبدا (b)، رابطه خطی بین پاسخ آنالیز و غلظت برای داده های ما به صورت زیر به دست می آید:

$$Response = 10000 \times C + 50$$

اکنون از این رابطه می توان غلظت مجهول را بر اساس پاسخ اندازه گیری شده توسط دستگاه محاسبه کرد. اگر پاسخ نمونه مجهول برابر 1040 باشد، با جای گذاری در رابطه بالا غلظت آن به دست می آید:

$$C = (1040 - 50) / 10000 = 0.099\ mg/mL$$

از این اندازه گیری ها رابطه ای میان غلظت و پاسخ به دست می آید. سپس می توان پاسخ نمونه مجهول را با آن رابطه به غلظت تبدیل کرد.

داده های فرضی استاندارد

خلاصه مراحل کمی سازی رابطه پاسخ آنالیز و غلظت

برای اینکه رابطه را ملموس ببینیم، پنج غلظت معلوم را در نظر می گیریم. داده های زیر فرضی هستند و برای فهم سازوکار کالیبراسیون طراحی شده اند.

1

استانداردهای معلوم

چند مقدار مشخص از ماده

2

اندازه گیری پاسخ

ثبت پاسخ هر محلول

3

ترسیم رابطه

قرار دادن غلظت و پاسخ روی نمودار

4

کمی سازی رابطه

تعیین معادله متناسب با داده ها

عوامل تکمیل کننده محاسبه و گزارش Assay

استاندارد مرجع

ماده ای با ویژگی های مشخص و مناسب برای کاربرد تحلیلی که مبنایی برای مقایسه پاسخ یا تعیین رابطه پاسخ و مقدار فراهم می کند.

عوامل تفسیر نتیجه

مقدار نمونه، حجم و رقت، بازیابی در صورت لزوم و مبنای بیان نتیجه باید در محاسبه و گزارش درست لحاظ شوند.

پاسخ آنالیز ← مقایسه کمی ← محاسبه مقدار ← گزارش Assay

از نتیجه کالیبراسیون به سمت نتیجه Assay

با استفاده از کالیبراسیون، پاسخ آنالیز به غلظت محلول اندازه گیری شده تبدیل می شود. اما این غلظت، لزوما نتیجه نهایی Assay نیست. هدف ما معمولا تعیین مقدار ماده موثره در نمونه اولیه و گزارش آن بر مبنای مشخص است. بنابراین باید اطلاعات آماده سازی نمونه، حجم محلول و رقت ها را نیز در محاسبه وارد کنیم.

برای رسیدن به نتیجه Assay:

اگر محلول پیش از اندازه گیری رقیق شده باشد، ابتدا باید غلظت را به محلول قبل از رقت برگردانیم.

سپس غلظت آن محلول را در حجم کلش ضرب می کنیم تا مقدار ماده به دست آید.

در پایان هم باید بدانیم این مقدار به چه میزان نمونه اولیه مربوط بوده است. در غیراین صورت ممکن است محاسبه عددی درست باشد اما نتیجه برای مبنای نادرستی گزارش شود.

مراحل رسیدن از پاسخ آنالیز به نتیجه Assay

پاسخ آنالیز

عدد حاصل از اندازه گیری محلول نمونه

غلظت محلول

محاسبه از طریق کالیبراسیون

و رابطه کمی

اصلاح رقت

بازگشت به غلظت محلول اولیه

مقدار ماده

محاسبه با حجم اولیه و اطلاعات نمونه

رابطه غلظت نهایی، رقت و مقدار ماده

اگر محلول اندازه گیری شده از رقیق سازی محلول اولیه تهیه شده باشد، ابتدا غلظت اولیه را با ضریب رقت به دست می آوریم. سپس آن را در حجم محلول اولیه ضرب می کنیم. معادله زیر مقدار ماده را بر اساس غلظت محاسبه شده از طریق کالیبراسیون، ضریب رقت و حجم محلول اولیه به دست می دهد:

$$\text{Amount} = C(\text{measured}) \times \text{Dilution factor} \times V(\text{initial})$$

فرض کنید دستگاه غلظت محلول نهایی را 0.08 میلی گرم بر میلی لیتر نشان می دهد، ولی این محلول از رقیق کردن پنج برابری محلول استخراج تهیه شده است. اگر حجم محلول اولیه 100 میلی لیتر باشد مقدار ماده موثره موجود در محلول اولیه به صورت زیر محاسبه می شود:

$$\text{Amount} = 0.08 \times 5 \times 100 = 40\text{mg}$$

مبنای گزارش مقدار ماده در فرآورده های مختلف

قرص، کپسول و محلول خوراکی

در قرص یا کپسول، مقدار می تواند برحسب ماده در هر واحد و درصد مقدار اسمی بیان شود. در بعضی فرآورده های مایع، گزارش می تواند به صورت mg در هر 5mL یا درصد مقدار اسمی باشد. مبنای واحد باید مشخص باشد.

کرم و پماد دارویی

در فرآورده های نیمه جامد، مقدار ماده ممکن است برحسب درصد وزنی بیان شود، مثلاً g ماده در هر 100g فرآورده. در این حالت لازم است مقدار اندازه گیری شده به جرم واقعی نمونه اولیه نسبت داده شود.

محاسبه و گزارش نتیجه Assay

وقتی مقدار ماده مؤثره بر مبنای یک واحد یا مقدار مشخصی از فرآورده محاسبه شد، میتوانیم آنرا به صورت درصدی از مقدار اسمی نشان دهیم. این درصد همان نتیجه Assay خواهد بود. برای بیان نتیجه به صورت درصد مقدار اسمی، مقدار اندازه گیری شده را بر مقدار اسمی تقسیم و حاصل را در 100 ضرب می کنیم.

$$\text{Assay (\%)} = (\text{Measured amount} / \text{Label claim}) \times 100$$

فرض کنیم قرص ایبوپروفن 200 میلی گرمی را آزمایش کرده ایم و مقدار متناظر با یک قرص در نمونه مورد بررسی 196 میلی گرم به دست آمده است. بنابراین 196 میلی گرم نسبت به مقدار اسمی 200 میلی گرم، برابر با 98 درصد است.

مقدار اسمی	مقدار اندازه گیری شده	نتیجه Assay
200mg	196mg	98%

این عدد می گوید مقدار اندازه گیری شده چند درصد مقدار مقرر بوده است.

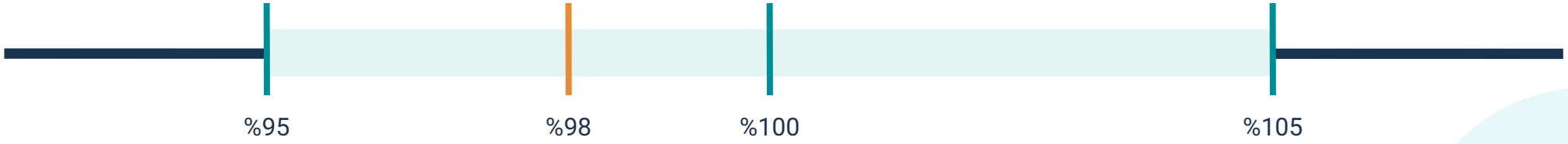
بازه پذیرش نتیجه Assay

بازه پذیرش نتیجه، محدوده عددی است که مقدار ماده موثره اندازه گیری شده می تواند با مقدار اسمی ماده موثره متفاوت باشد.

این بازه برای داروهای مختلف با یکدیگر متفاوت است.

برای مثال، اگر بازه پذیرش برای ایبوپروفن را به طور فرضی 95 تا 105 درصد مقدار اسمی فرض کنیم، نتیجه 98 درصد داخل محدوده قرار می گیرد.

مثال فرضی از یک بازه پذیرش



نتیجه نمونه: 98%

محدوده 95 تا 105 درصد صرفاً برای آموزش است، حدود واقعی از مشخصات همان محصول تعیین می شود.

تفسیر نتیجه Assay در ارزیابی کیفیت فرآورده

در آزمایشگاه کنترل کیفیت، عدد به دست آمده از Assay زمانی معنا پیدا می کند که بدانیم چه ماده ای، در چه نمونه ای، بر چه مبنایی و با چه روش مناسبی اندازه گیری شده است.

تنها وقتی این اطلاعات را کنار هم قرار دهیم، می توانیم درباره مطابقت ماده موثره در محصول با مقدار مقرر و استاندارد قضاوت کنیم.

برای مثال، نتیجه 98 درصد نشان می دهد مقدار اندازه گیری شده معادل 98 درصد مقدار اسمی است. این نتیجه پس از بررسی صحت اجرای آزمون و مقایسه با بازه پذیرش (اسلاید قبل) قابل قضاوت خواهد بود.

نمونه و مبنای اندازه گیری ← نتیجه Assay ← مشخصات پذیرش ← ارزیابی انطباق

قضاوت درباره یک محصول، بر مجموعه ای از شواهد کنترل کیفیت تکیه دارد. Assay یکی از آن شواهد است.

موسسه بین المللی علوم نوبنیاد

بخش سوم

اصول و مراحل توسعه Assay در کنترل کیفیت دارو

از شناخت هدف تا ویژگی های موثر بر تصمیم



مفهوم توسعه روش آنالیز

Analytical Procedure Development

توسعه روش آنالیز یعنی طراحی و بررسی علمی شرایطی که با آن ها بتوانیم ماده مورد نظر را در نمونه مشخص اندازه بگیریم. پژوهشگر صنعتی ابتدا مسئله و هدف اندازه گیری را روشن می کند. سپس بر اساس ویژگی های ماده و نمونه، شرایط اولیه ای انتخاب می کند و آن ها را در آزمایش می سنجد. اگر نتیجه مناسب نباشد، به جای تغییر تصادفی مراحل، علت های محتمل را بررسی می کند و شرایط را بر اساس شواهد اصلاح می کند.

آنچه پژوهشگر صنعتی می خواهد

تعیین مقدار ماده در نمونه مشخص

←

مطالعات توسعه روش

طراحی، آزمایش و اصلاح

←

روش تعریف شده (Assay)

خروجی این کار، یک مسیر اندازه گیری تعریف شده همراه با دلایل علمی انتخاب شرایط و شواهد اولیه عملکرد آن است.

مراحل کلی توسعه روش

توسعه روش از یک پرسش روشن آغاز می شود: چه ماده ای را در چه نمونه ای، برای چه کاربردی و با چه کیفیتی باید اندازه بگیریم؟
پاسخ به این پرسش، انتخاب های بعدی را جهت می دهد. پژوهشگر ویژگی های ماده و محتوای فرمولاسیون دارو را بررسی می کند، راهبرد اولیه ای برمی گزیند و سپس با آزمایش های برنامه ریزی شده می سنجد که این راهبرد واقعاً برای هدف مورد نظر مناسب است یا نه.

1
تعریف هدف
چه چیزی را در چه نمونه ای اندازه می گیریم؟

2
شناخت ماده و نمونه
کدام ویژگی ها بر اندازه گیری اثر دارند؟

3
انتخاب تکنیک
کدام مسیر اندازه گیری قابل بررسی است؟

4
آزمایش و اصلاح
کدام شرایط عملکرد مناسب تری می دهند؟

5
ارزیابی عملکرد
آیا شواهد با نیاز تعیین شده سازگارند؟

این مسیر کاملاً یک طرفه نیست. نتیجه یک آزمایش ممکن است نشان دهد که باید یک انتخاب قبلی دوباره بررسی شود.

تعریف هدف اندازه گیری پیش از انتخاب شرایط روش

پیش از تعیین شرایط روش، باید به پرسش های زیر پاسخ دهیم:

- کدام ماده را اندازه گیری می کنیم؟
- در چه نوع نمونه ای؟
- نتیجه را برای چه کاربردی؟
- بر چه مبنایی گزارش می کنیم؟

پاسخ ها انتظاراتی که از عملکرد Assay داریم و انتخاب های بعدی توسعه را مشخص می کنند.

ماده مورد نظر

مثلاً ایبوپروفن

نوع نمونه

مثلاً قرص 200 میلی گرمی

کاربرد نتیجه

مثلاً کنترل کیفیت محصول نهایی

مبنای گزارش

مثلاً درصد مقدار اسمی

مفهوم و کاربرد پروفایل هدف آنالیز

Analytical Target Profile (ATP)

تا اینجا هدف آزمون را با چند پرسش مشخص کردیم. برای اینکه این هدف در تمام تصمیم های توسعه روش حفظ شود، می توانیم آن را همراه با انتظارهایی که از عملکرد روش داریم به شکل مستند بیان کنیم.
این توصیف هدفمند را «پروفایل هدف تحلیلی» یا ATP می نامیم. ATP روشن می کند چه کمیتی، در چه نمونه ای و برای چه استفاده ای باید با سطح مناسبی از کیفیت اندازه گیری شود.

ویژگی کیفی مورد نظر ← نوع نمونه ← کاربرد ← عملکرد مورد نیاز

ATP به پژوهشگر صنعتی کمک می کند پیش از انتخاب قطعی شرایط و فناوری، بداند روش در نهایت باید چه نیازی را پاسخ دهد.

مثالی از ATPبرای قرص ایبوپروفن

برای ملموس شدن مفهوم ATP، هدف یک روش فرضی Assay برای قرص ایبوپروفن را در نظر می گیریم. در این جدول، هدف آزمون و نوع عملکردی که باید از روش انتظار داشته باشیم کنار هم قرار گرفته اند.

قرص ایبوپروفن 200 میلی گرم

جزء ATP	تعریف در مثال
ویژگی مورد نظر	مقدار ایبوپروفن در فرآورده
نوع نمونه	قرص حاوی 200 میلی گرم ایبوپروفن حاوی مواد جانبی
کاربرد نتیجه	تعیین ماده موثره برای کنترل کیفیت محصول نهایی
مبنای گزارش	درصد مقدار اعلام شده روی برچسب
عملکرد مورد نظر	انتخاب پذیری، صحت و دقت متناسب با کاربرد در محدوده مورد نظر

نقش ATPدر تصمیمات مربوط به توسعه Assay

ATP صرفاً یک جدول برای ثبت اطلاعات نیست. وقتی پژوهشگر درباره شرایط اندازه گیری یا راهبرد آنالیز تصمیم می گیرد، باید بررسی کند آیا آن انتخاب می تواند انتظارات تعریف شده برای روش را برآورده کند.

فرض کنیم روش UV مستقیم برای یک نمونه معمولی قرص پاسخ مناسبی ایجاد می کند، اما قرار است روش برای مطالعات پایداری نیز استفاده شود. در این کاربرد، باید احتمال حضور محصولات تخریب و اثر آن ها بر پاسخ را بررسی کنیم.

کاربرد تعریف شده

کنترل کیفیت قرص

←

انتظار عملکردی

اندازه گیری مناسب در ماتریس قرص

←

تصمیم توسعه

آزمایش و مقایسه راهبردها

اگر روش نتواند ماده مؤثره را در حضور ترکیبات مرتبط به طور مناسب اندازه بگیرد، لازم است شرایط آن اصلاح شود یا راهبرد دیگری بررسی گردد.

ویژگی های ماده موثره موثر بر انتخاب روش Assay

حلالیت

چه محیطی ماده را برای اندازه گیری در دسترس قرار می دهد؟

یونش و pH

حالت یونش چه تاثیری بر حلالیت و جداسازی دارد؟

جذب نور

آیا پاسخ قابل اندازه گیری در UV-Vis وجود دارد؟

پایداری

آیا ماده در آماده سازی یا اندازه گیری تخریب می شود؟

شناخت رفتار ماده، نقطه آغاز تصمیم گیری درباره شرایط Assay است.

تاثیر ویژگی های ماده بر تصمیم های توسعه روش

حلالیت محدود	انتخاب محیط مناسب برای حل شدن یا استخراج
ماده قابل یونش	بررسی تاثیر pH بر پاسخ و جداسازی
جذب نوری مناسب	بررسی امکان اندازه گیری اسپکتروفتومتری
ناپایداری نسبت به نور یا دما	انتخاب شرایط حفاظت و پایداری نمونه

رابطه های فوق مفهومی هستند و انتخاب نهایی به عملکرد واقعی روش بستگی دارد.

موسسه بین المللی علوم نوبنیاد

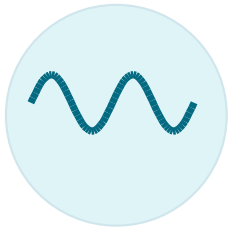
بخش چهارم

اصول انتخاب تکنیک های دستگاهی در توسعه Assay

از شناخت روش ها تا منطق انتخاب



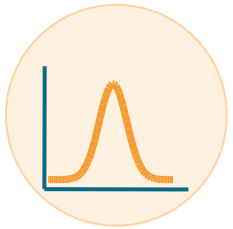
سه تکنیک رایج برای Assayهای دارویی و معیارهای انتخاب



UV-Vis

اندازه گیری جذب نور

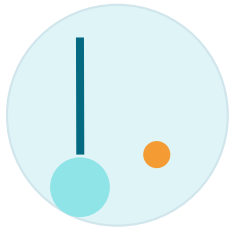
وقتی پاسخ نوری و انتخاب پذیری کافی وجود دارد.



HPLC

جداسازی پیش از اندازه گیری

وقتی تفکیک ماده هدف از ناخالصی یا ماتریس ضروری است.



Titration

سنجش بر پایه واکنش شیمیایی

وقتی واکنش کمی مناسب و قابل اتکایی وجود دارد.

چرا یک تکنیک Assay برای همه داروها مناسب نیست؟

1

ماهیت ماده موثره

ساختار شیمیایی، حلالیت، یونش و پایداری

2

ماتریس فرآورده

نوع شکل دارویی و حضور مواد جانبی

3

هدف اندازه گیری

محدوده مقدار و عملکرد مورد انتظار

4

احتمال تداخل

پاسخ مواد دیگر و نیاز به تفکیک آنها

روش سنجش باید با ویژگی نمونه و هدف اندازه گیری تناسب داشته باشد.

ویژگی قابل اندازه گیری ماده و انتخاب تکنیک آنالیز (ادامه)

اصل علمی

برای تعیین مقدار یک ماده، از ویژگی ای استفاده می کنیم که با مقدار آن رابطه داشته باشد. بعضی مولکول ها نور جذب می کنند، برخی با واکنشگر مشخصی واکنش می دهند. با اندازه گیری این ویژگی ها می توان درباره مقدار ماده اطلاعات به دست آورد.

مثال ها

- اگر غلظت یک ماده جذب کننده نور افزایش یابد، جذب نوری آن ممکن است در شرایط مناسب افزایش یابد.
- اگر ماده با واکنشگری در نسبت مشخص واکنش دهد، مقدار واکنشگر مصرف شده می تواند به مقدار آن مرتبط باشد.
- گاهی مواد دیگری در نمونه حضور دارند که باید اثرشان را جداگانه کنترل کنیم.

بنابراین هنگام انتخاب روش، هم ویژگی ماده و هم ماهیت نمونه واقعی را بررسی می کنیم.

ماتریس فرآورده چیست و چرا در انتخاب تکنیک اهمیت دارد؟

ماتریس، مجموعه اجزایی است که ماده مورد اندازه گیری در میان آنها قرار دارد.

API

ماده اولیه

ماده موثره و ناخالصی های مرتبط

TABLET

قرص

ماده موثره همراه با پرکننده، چسباننده و سایر مواد جانبی

SYRUP

شربت

ماده موثره همراه با حلال، شیرین کننده و مواد نگهدارنده

ماده موثره یکسان می تواند در ماتریس های متفاوت رفتار تحلیلی متفاوتی داشته باشد.

ماتریس از چه راه هایی نتیجه را تغییر می دهد؟

1	**آزاد نشدن کامل ماده**	ماده موثره ممکن است به طور کامل وارد محلول اندازه گیری نشود.
2	**تداخل در پاسخ**	ترکیب دیگری ممکن است در طول موج یا محدوده اندازه گیری پاسخ ایجاد کند.
3	**تغییر پاسخ آنالیز**	اجزای ماتریس ممکن است شدت سیگنال یا رفتار جداسازی را تغییر دهند.

شناخت ماتریس بخشی از توسعه علمی روش است، نه یک مرحله فرعی.

ملاک های انتخاب تکنیک آنالیز

اندازه گیری مستقیم

یک ویژگی ماده، مانند جذب نور، مستقیماً در محلول اندازه گیری می شود.

اندازه گیری واکنشی

مقدار ماده از رابطه مشخص آن با مقدار یک واکنشگر مصرف شده تعیین می شود.

جداسازی و اندازه گیری

اجزای مرتبط نمونه ابتدا تفکیک می شوند و سپس پاسخ ماده مورد نظر اندازه گیری می شود.

انتخاب مسیر اولیه، آغاز توسعه روش است، مناسب بودن آن باید در شرایط واقعی آزمون بررسی شود.

بررسی جذب نور به عنوان تکنیک مقدماتی

دلیل انتخاب اولیه

ایبوپروفن در ناحیه فرابنفش قابلیت جذب نور دارد. از این ویژگی می توان برای بررسی یک روش UVمستقیم استفاده کرد. این یک نقطه شروع منطقی برای مطالعات اولیه است.

آزمایش اولیه روی استاندارد

محلولی با غلظت معلوم تهیه می کنیم و می بینیم در چه شرایطی جذب قابل اندازه گیری ایجاد می شود. پاسخ آن در شرایط اولیه ثبت می شود. سپس با محلول هایی در چند غلظت بررسی می کنیم آیا پاسخ با مقدار ماده رابطه مناسبی دارد یا نه.

وجود جذب نور، امکان بررسی UV را فراهم می کند. انتخاب نهایی پس از ارزیابی نمونه واقعی انجام می شود.

تعیین شرایط اولیه اندازه گیری

حتی پس از انتخاب اولیه یک راهبرد اندازه گیری، شرایط آن باید مشخص شوند. برای مثال، در UV مستقیم یک ماده ممکن است در طول موج های مختلف پاسخ متفاوتی داشته باشد و پاسخ آن به غلظت و محیط محلول وابسته باشد.

محیط نمونه

آیا حلال و شرایط محلول با رفتار ماده سازگارند؟

غلظت محلول

آیا پاسخ برای مقدار مورد انتظار قابل اندازه گیری است؟

طول موج

در چه طول موجی ماده پاسخ مناسب تری ایجاد می کند؟

پژوهشگر صنعتی این شرایط را از دانش موجود و آزمایش های مقدماتی انتخاب می کند و سپس پاسخ حاصل را بررسی می کند.

عوامل مؤثر بر انتخاب شرایط اولیه

عوامل مهم برحسب نوع راهبرد متفاوت هستند.

ویژگی ماده

رفتار نوری یا شیمیایی ماده و سازگاری آن با شرایط محلول

محدوده مقدار

میزان ماده ای که قرار است اندازه گیری شود و شدت پاسخ مورد انتظار

ترکیبات همراه

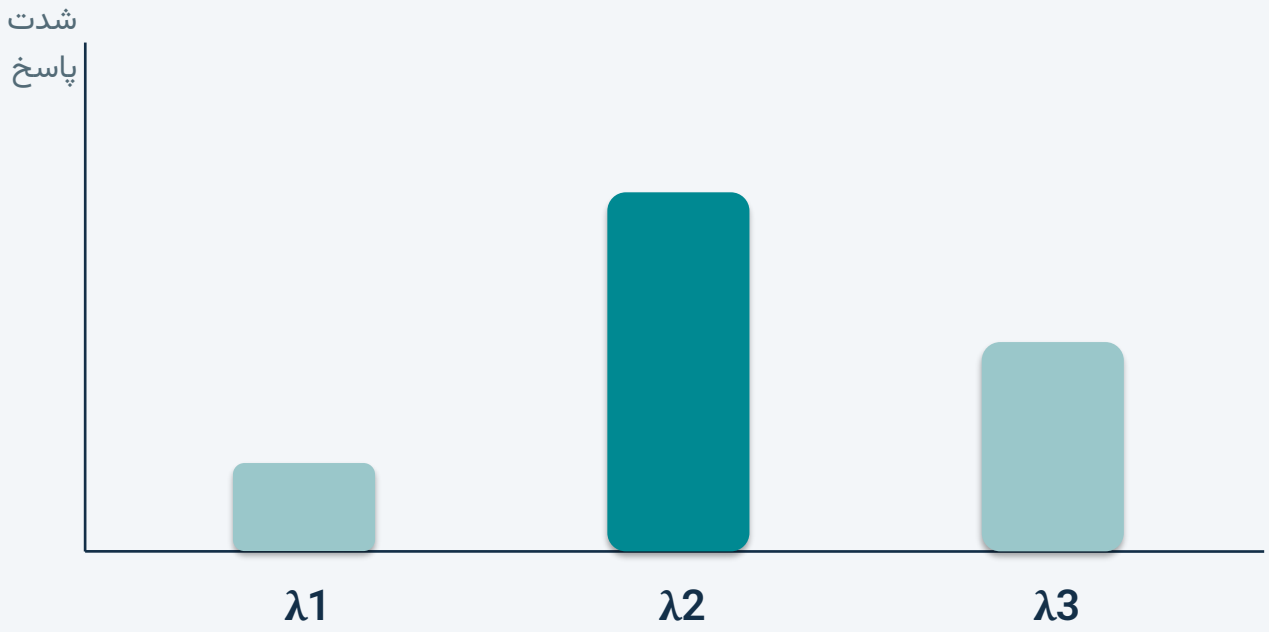
حضور مواد جانبی، ناخالصی ها یا سایر اجزایی که می توانند پاسخ را تغییر دهند

کاربرد روش

انتظارات عملکردی برای کنترل کیفیت محصول یا مطالعات پایداری

عوامل مؤثر بر انتخاب شرایط اولیه

در یک مثال آزمایش فرضی، پاسخ استاندارد یک ماده در سه طول موج فرضی اندازه گیری شده است. هدف، مشخص شدن این است که شرایط مختلف چه تاثیری بر پاسخ آنالیز میگذارند.



تفسیر

در این داده های فرضی، طول موج دوم پاسخ قوی تری ایجاد کرده است. این مشاهده می تواند برای انتخاب شرایط اولیه مفید باشد، اما هنوز نمی دانیم مواد دیگر موجود در قرص در همین طول موج چه پاسخی دارند.

پاسخ خوب استاندارد، شرط مفیدی است، اما برای نتیجه گیری درباره Assayنمونه دارویی هنوز کافی نیست.

بررسی کاربرد شرایط استاندارد برای نمونه واقعی

محلول استاندارد

در محلول استاندارد، مقدار معلوم ایبوپروفن و محیط آزمایش را در اختیار داریم. بررسی این محلول نشان می دهد ایبوپروفن در شرایط انتخاب شده پاسخ ایجاد می کند و می توان رابطه آن با غلظت را بررسی کرد.

محلول نمونه قرص

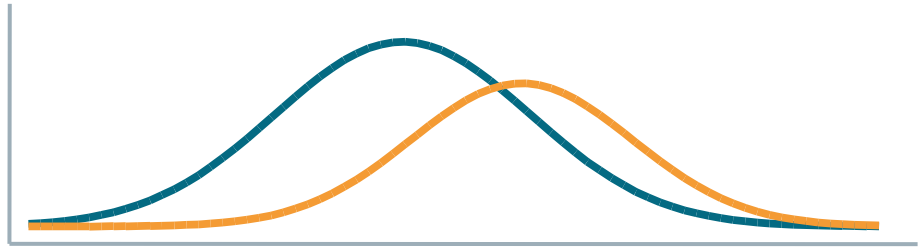
حال محلولی از قرص تهیه می کنیم. این محلول ممکن است علاوه بر ایبوپروفن، حاوی اجزایی از ماتریس باشد. اگر این مواد نیز در همان شرایط جذب نور داشته باشند، دستگاه نمی تواند صرفاً از روی پاسخ کلی مشخص کند چه سهمی متعلق به ایبوپروفن است.

از اینجا مسئله «انتخاب پذیری» به صورت طبیعی مطرح می شود: پاسخ ثبت شده به کدام ماده تعلق دارد؟

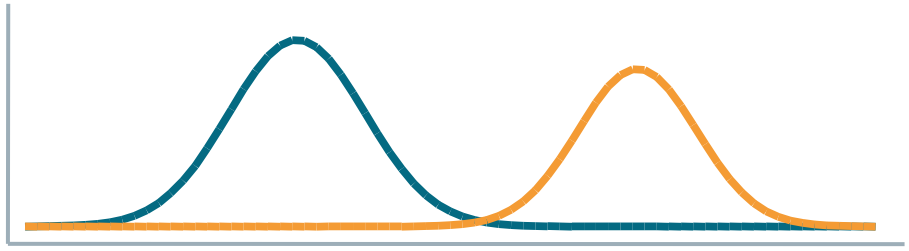
آیا تمام پاسخ متعلق به ماده موثره است؟

یک سیگنال قوی، به تنهایی نشانه اندازه گیری صحیح نیست.

سیگنال های همپوشان



تفکیک پاسخ مواد



ماده هدف

ترکیب مزاحم

مفهوم انتخاب پذیری در آزمون Assay

انتخاب پذیری (Selectivity) انتخاب پذیری یعنی روش بتواند ماده مورد نظر را در حضور اجزای مرتبط نمونه به طور مناسب اندازه بگیرد. برای درک آن، فرض کنیم ماده دیگری در قرص نیز در طول موج انتخاب شده نور جذب کند.

پاسخ ایبوپروفن



API

پاسخ ماده مزاحم



Interferent

انتخاب پذیری صرفاً درباره قوی بودن پاسخ ایبوپروفن نیست، مسئله این است که چقدر از پاسخ ثبت شده واقعاً به ماده مورد نظر مربوط است.

اگر دو پاسخ روی یکدیگر اثر بگذارند یا با هم جمع شوند، نسبت دادن تمام پاسخ به ایبوپروفن می تواند نتیجه را نادرست کند.

آزمایش دارونما (پلاسبو) برای بررسی اثر مواد جانبی

برای بررسی تداخل مواد جانبی، می توان از دارونمای (پلاسبو) آزمایشگاهی استفاده کرد: نمونه ای که اجزای مربوط به ماتریس قرص را دارد، اما فاقد ماده موثره دارو (در اینجا ایبوپروفن) است. پلاسبو را با شرایطی مشابه نمونه واقعی آماده و اندازه گیری می کنیم.

اگر پلاسبو پاسخ ندهد

این یافته نشان می دهد اجزای پلاسبوی بررسی شده در شرایط آزمون تداخل قابل مشاهده ای ایجاد نکرده اند.

اگر پلاسبو پاسخ بدهد

نشان می دهد بخشی از پاسخ اندازه گیری به ماده موثره (در اینجا ایبوپروفن) اختصاص ندارد. حال باید منشأ پاسخ و راه مناسب کنترل آن را بررسی کند.

نبود پاسخ در پلاسبوی بررسی شده نشانه مفیدی است، اما همه تداخل های احتمالی را به تنهایی رد نمی کند.

اثر تداخل مثبت بر مقدار گزارش شده

در مثال فرضی، پس از اصلاح آماده سازی نمونه، مقدار متناظر با ایبوپروفن 198 میلی گرم است. پاسخ پلاسبو در UV مستقیم نیز، با مدل ساده مطالعه، معادل 8 میلی گرم ایبوپروفن محاسبه می شود.

مقدار ظاهری UV

198 + 8 = 206 mg

درصد ظاهری Assay

206 / 200 × 100 = 103%

مقدار 198 میلی گرم معادل 99% مقدار اسمی است. در این مدل ساده و فرضی، پاسخ مزاحم باعث شده UV مستقیم مقدار 103% را گزارش کند. بنابراین اختلاف 198 و 206 میلی گرم می تواند از تداخل مثبت پلاسبو ناشی شود، نه از بیشتر بودن مقدار واقعی ایبوپروفن در قرص.

بررسی امکان اصلاح روش مستقیم

وقتی تداخل مشاهده شد، پژوهشگر بلافاصله ملزم نیست روش را کنار بگذارد. ابتدا می تواند بررسی کند آیا با تغییر منطقی شرایط اندازه گیری، پاسخ ماده مؤثره از پاسخ مزاحم بهتر تفکیک می شود یا خیر.

1. شناسایی مسئله	پلاسبو در شرایط اولیه پاسخ ایجاد کرده است.
2. تغییر یک شرط مرتبط	برای مثال طول موج دیگری برای اندازه گیری بررسی می شود.
3. ارزیابی دوباره	پاسخ استاندارد، پلاسبو و نمونه واقعی در شرایط جدید مقایسه می شوند.

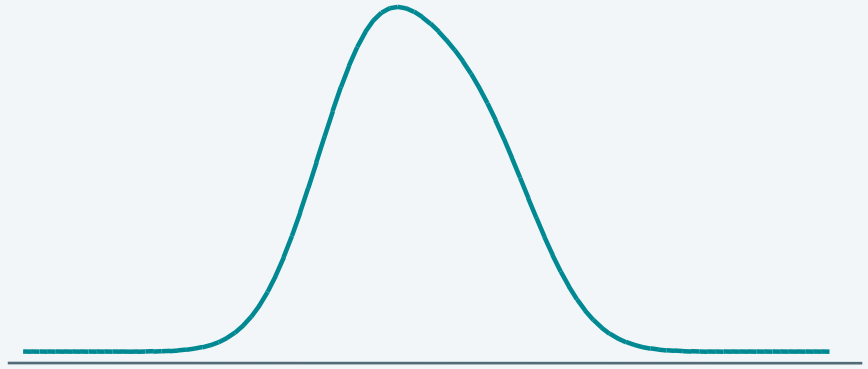
اما اصلاحی که فقط پاسخ پلاسبو را کم کند، کافی نیست، باید پاسخ ایبوپروفن همچنان برای کمی سازی مناسب باقی بماند.

پس هر تغییر را باید از دو جهت بسنجیم: آیا تداخل کمتر شده است و آیا اندازه گیری خودِ ماده مؤثره همچنان به درستی انجام می شود؟

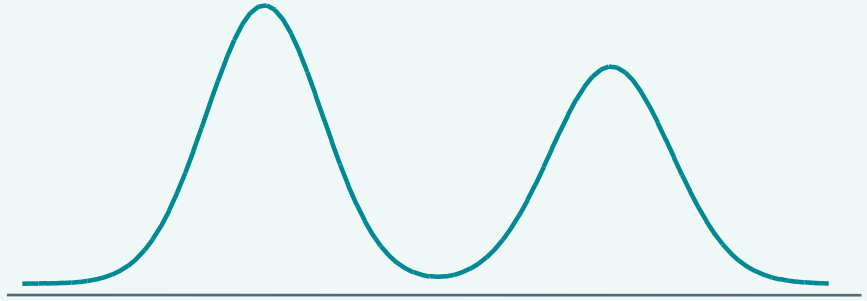
نقش جداسازی در حذف پاسخ مزاحم

اگر مواد همراه نمونه در همان شرایط ایبوپروفن پاسخ ایجاد کنند، راه حل دیگر این است که پیش از ثبت پاسخ، آن ها را از ایبوپروفن جدا کنیم. در روش های کروماتوگرافی، اجزای نمونه می توانند در زمان های متفاوت از بخش جداسازی خارج شوند و پاسخ های جداگانه ای ایجاد کنند. اگر جداسازی برای مواد مرتبط کافی باشد، می توان پاسخ مربوط به ایبوپروفن را با تداخل کمتر اندازه گرفت.

بدون جداسازی کافی



پس از جداسازی مناسب



مقایسه تجربی دو تکنیک در مطالعه ایبوپروفن

در یک مطالعه فرضی توسعه Assay، پس از بررسی روش UV مستقیم و راهبرد مبتنی بر جداسازی، نتایج مقدماتی زیر به دست آمده است.

آزمایش	UV مستقیم	راهبرد جداسازی
استاندارد ایبوپروفن	پاسخ مناسب	پاسخ مناسب
پلاسبوی قرص	پاسخ مزاحم	بدون تداخل مؤثر مشاهده شده
نمونه قرص	103%	99%
وضعیت اولیه	نیاز به اصلاح شرایط	نامزد ادامه توسعه

این داده ها جهتگیری ادامه توسعه Assay را نشان می دهند.

انتخاب تکنیک برای مطالعات توسعه بعدی

شواهد مشاهده شده

در این پروژه فرضی، تلاش اولیه برای اصلاح UV مستقیم نتوانسته است تداخل ماتریس را به میزان مورد نیاز کنترل کند. در مقابل، راهبرد جداسازی در بررسی استاندارد، پلاسبو و نمونه واقعی نشانه های اولیه مناسب تری از انتخاب پذیری نشان داده است.

تصمیم پژوهشگر

پژوهشگر توسعه راهبرد مبتنی بر جداسازی را ادامه می دهد، زیرا شواهد فعلی آن با نیاز اندازه گیری سازگارترند. در ادامه باید کالیبراسیون، صحت، دقت، محدوده و سایر ویژگی های عملکردی بررسی شوند. انتخاب یک راهبرد با تأیید نهایی روش تفاوت دارد.

این تصمیم به معنی برتری همیشگی روش پیچیده تر نیست.

مسیر انتخاب تکنیک توسعه Assay

انتخاب تکنیک، نتیجه سنجش تناسب ویژگی ماده، ماهیت نمونه، تداخل های ممکن و کیفیت اندازه گیری مورد انتظار است. یک روش پیچیده تر لزوماً بهتر نیست، روش مناسب تر همان روشی است که نیاز تحلیلی را با شواهد کافی برآورده می کند.

مطالعه ایبوپروفن یک نمونه از منطق قابل تعمیم توسعه روش است. در سایر داروها نیز پژوهشگر ابتدا از ویژگی ماده شروع می کند و سپس عملکرد روش پیشنهادی را در نمونه واقعی بررسی می کند.

ویژگی ماده

چه چیزی را می توانیم اندازه بگیریم؟

روش اولیه

چگونه از آن ویژگی پاسخ می گیریم؟

نمونه واقعی

آیا ترکیبات همراه مزاحم هستند؟

آزمایش و اصلاح

آیا با تغییر شرایط، عملکرد بهتر می شود؟

تصمیم توسعه

کدام مسیر ارزش ادامه بررسی دارد؟

پس هر تغییر را باید از دو جهت بسنجیم: آیا تداخل کمتر شده است و آیا اندازه گیری خودِ ماده مؤثره همچنان به درستی انجام می شود؟

بررسی عملکرد اولیه روش انتخاب شده

پژوهشگر پس از انتخاب راهبرد امیدوارکننده باید نشان دهد که روش در شرایط مورد نظر، پاسخ مناسب و قابل اعتمادی ایجاد می کند .انتخاب تکنیک به تنهایی ثابت نمی کند که مقدار ماده موثره درست و تکرارپذیر اندازه گیری می شود.

بررسی شواهد عملکرد

آیا شواهد اولیه درباره انتخاب پذیری، صحت و تکرارپذیری کافی اند؟

آزمایش و اصلاح شرایط

آیا استخراج، تداخل ها و پاسخ آنالیز در شرایط انتخاب شده مناسب اند؟

برای مثال، ممکن است یک تکنیک پاسخ خوبی از محلول استاندارد بدهد، اما در نمونه قرص تحت تاثیر مواد جانبی قرار گیرد. در این حالت باید شرایط آن را اصلاح یا راهبرد دیگری انتخاب کرد.

پس از انتخاب و اصلاح شرایط، بررسی حساسیت روش به تغییرات کوچک و در نهایت ارزیابی جامع عملکرد، مراحل بعدی هستند. این هدیه فقط منطق این مسیر را معرفی می کند.

انتخاب تکنیک، آغاز توسعه است، عملکرد روش در نمونه واقعی نیز باید بررسی شود.

استحکام روش در برابر تغییرات کوچک (Robustness)

Robustness توانایی روش در حفظ عملکرد مناسب هنگام تغییرات کوچک و عمدی شرایط آن است. این بررسی به توسعه دهنده کمک می کند پارامترهای حساس را بشناسد و برای اجرای پایدار روش، کنترل های عملی مناسبی تعیین کند.

بررسی Robustness

آیا عملکرد در اطراف شرایط انتخاب شده قابل قبول باقی می ماند؟

بهینه سازی

کدام شرایط عملکرد مطلوب تری فراهم می کنند؟

برای مثال، اگر زمان استخراج به جای دقیقاً 20 دقیقه، 19 یا 21 دقیقه باشد، آیا مقدار گزارش شده به طور نامطلوب تغییر می کند؟

بررسی اثر تغییرات کوچک و عمدی شرایط، بخشی از شناخت Robustness روش است. این بررسی کمک می کند عوامل حساس را پیدا کنیم و برای اجرای کنترل شده روش حدهای مناسب تعیین کنیم.

مطالعه Robustness در مرحله توسعه Assay و با هدف بررسی نیاز به بهینه سازی آن انجام می شود.

شرایط موثر در بهینه سازی روش

1	حلال	
2	pH	یونش، پایداری و جداسازی
3	طول موج	شدت پاسخ و انتخاب پذیری
4	شرایط جداسازی	تفکیک ترکیبات
5	پایداری محلول	ثبات نمونه تا اندازه گیری

مطالعه موردی ایبوپروفن: مسئله از کجا شروع می شود؟

ماده هدف

ایبوپروفن در فرآورده قرص حاوی مواد جانبی

هدف اندازه گیری

تعیین مقدار ماده موثره با عملکرد مناسب برای Assay

اولین پرسش علمی

چه ویژگی هایی از ماده و ماتریس در انتخاب روش موثرند؟



مطالعه موردی ایبوپروفن

می خواهیم برای قرص ایبوپروفن 200 میلی گرمی، روشی توسعه دهیم که مقدار ماده مؤثره را در نمونه مناسب تعیین و نتیجه را نسبت به مقدار اسمی گزارش کند.

در نگاه اول شاید کافی به نظر برسد قرص را در حلال حل کنیم و پاسخ دستگاه را بخوانیم. اما پیش از آن باید مطمئن شویم مقدار ماده به محلول منتقل می شود، مواد جانبی نتیجه را تغییر نمی دهند و رابطه پاسخ و غلظت قابل استفاده است.

در این مطالعه، گام به گام می بینیم هر داده آزمایشی چگونه یک پرسش را پاسخ می دهد و تصمیم بعدی را شکل می دهد.

IBUPROFEN

قرص

200 میلی گرم



ایبوپروفن: ویژگی ماده و ماتریس قرص

ماهیت ماده

ایبوپروفن ترکیبی آلی با ویژگی اسیدی است.

رفتار محلولی

حلالیت آن به شرایط محیط و حالت یونش وابسته است.

پاسخ آنالیز

ساختار مولکول امکان جذب نور در UVرا فراهم می کند.

ماتریس قرص

مواد جانبی می توانند بر استخراج یا پاسخ اثر بگذارند.

شناخت ماده و فرآورده، پیش نیاز انتخاب تکنیک Assay است.

ایبوپروفن: منطق تفسیر داده و تصمیم در مطالعه موردی

در این مطالعه موردی، هر تصمیم بر سه جزء متکی است: مسئله ای که باید حل شود، داده ای که از آزمایش به دست می آید و تفسیری که تصمیم علمی را پشتیبانی می کند. با این الگو، مراحل مطالعه را دنبال کنید.

مسئله و فرضیه

دقیقاً چه چیزی نامعلوم است؟

آزمایش و داده

کدام مشاهده فرضیه را می آزماید؟

تفسیر و تصمیم

از شواهد چه نتیجه ای مجاز است؟

توالی رویدادها به معنای تأیید قطعی روش نیست، تصمیم ها با پیشرفت شواهد بازبینی می شوند.

ایبوپروفن: تعریف نیاز آنالیزی و انتظار عملکردی

نمونه، قرص حاوی 200 میلی گرم ایبوپروفن است. نتیجه به صورت درصد مقدار اسمی گزارش می شود. بنابراین روش باید بتواند ماده مؤثره را از نمونه واقعی به طور مناسب بازیابی کند، آن را بدون تداخل نامطلوب اندازه بگیرد و نتیجه ای با صحت و دقت متناسب با هدف آزمون ایجاد کند.

آنچه از ابتدا می دانیم

نوع فرآورده، مقدار اسمی، مبنای گزارش و نیاز به اندازه گیری در ماتریس قرص.

آنچه هنوز نمی دانیم

حلال و زمان استخراج مناسب، کفایت UV مستقیم، پاسخ کمی و عملکرد شرایط نهایی.

هدف و کاربرد Assay، معیار سنجش مناسب بودن روش را تعیین می کنند.

ایبوپروفن: شناخت دارو و ماتریس قرص

ایبوپروفن

یک اسید ضعیف است، حالت یونش و حلالیت آن ممکن است با pH تغییر کند. بنابراین شرایط حلال باید با هدف استخراج سازگار باشد.

قرص دارویی

علاوه بر ایبوپروفن دارای مواد جانبی است. آن ها ممکن است بر آزادسازی ماده، انتقال به محلول یا پاسخ آنالیز اثر بگذارند.

این شناخت، دو پرسش آزمایشی ایجاد می کند: آیا آماده سازی ماده را به طور مناسب به محلول منتقل می کند؟ و آیا پاسخ ثبت شده واقعاً به ایبوپروفن مربوط است؟

ایبوپروفن: نقشه بررسی های آموزشی و تکمیلی Assay

آماده سازی نمونه

مقایسه زمان استخراج

انتخاب پذیری

پلاسبو و نمونه قرص

کمی سازی

استاندارد و محاسبات

بررسی تکمیلی تخریب

خارج از دامنه این مثال

ارزیابی تکمیلی عملکرد

بررسی جامع در ادامه توسعه

تصمیم توسعه

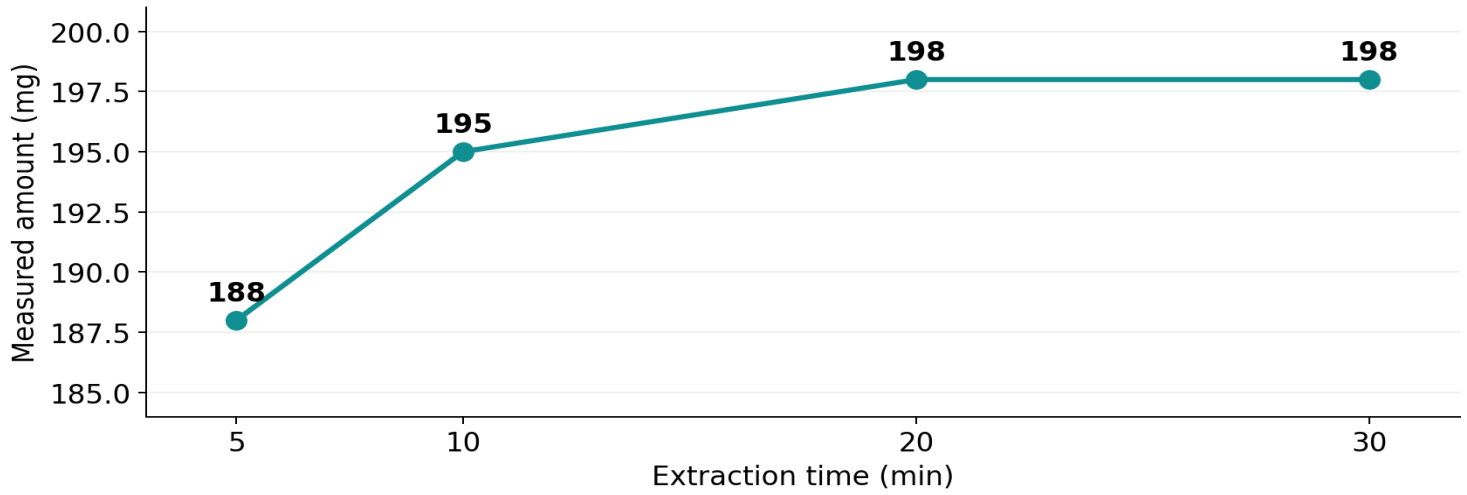
شواهد و محدودیت ها

در این مطالعه، استخراج و تداخل پلاسبو بررسی می شوند. ارزیابی کامل عملکرد و تخریب، گام های تکمیلی توسعه هستند.

آزمایش اول: نقش زمان استخراج

در نخستین آزمایش، چند نمونه مستقل و معادل از پودر قرص تهیه می کنیم. همه شرایط، از جمله نوع حلال و حجم آن، یکسان اند و فقط زمان استخراج تغییر می کند. سؤال آزمایش این است: آیا زمان تماس نمونه با حلال بر مقدار ایبوپروفن اندازه گیری شده اثر دارد؟

داده های زمان های 5، 10، 20 و 30 دقیقه را مقایسه می کنیم. آیا نتیجه با افزایش زمان همچنان زیاد می شود یا در نقطه ای تقریباً ثابت می ماند؟



5 دقیقه: 188mg

10 دقیقه: 195mg

20 دقیقه: 198mg

30 دقیقه: 198mg

تفسیر نتایج زمان استخراج

مقدار ایبوپروفن اندازه گیری شده از 188 میلی گرم در زمان 5 دقیقه به 198 میلی گرم در 20 دقیقه رسیده و در 30 دقیقه تقریباً همان مقدار باقی مانده است. این الگو با این توضیح سازگار است که در زمان های کوتاه تر، بخشی از ایبوپروفن هنوز وارد محلول نشده بود. اما یکسان شدن نتیجه 20 و 30 دقیقه ثابت نمی کند تمام ماده موجود در قرص استخراج شده است. پس تصمیم بعدی نباید فقط انتخاب زمان 20 دقیقه باشد، ابتدا باید با یک بررسی تکمیلی، کفایت استخراج را ارزیابی کنیم.

نتیجه گیری مجاز

زمان استخراج یک عامل مؤثر است و 20 دقیقه می تواند نامزد بررسی تکمیلی باشد.

نتیجه گیری غیرمجاز

ثبات مقدار، به تنهایی اثبات نمی کند که تمام ایبوپروفن نمونه استخراج شده است.

برای انتخاب شرایط، به اطلاعات بازیابی، انتقال کمی و تغییرپذیری نیز نیاز داریم.

آزمایش تکمیلی: بررسی کفایت استخراج

برای اینکه بدانیم زمان 20 دقیقه واقعاً مقدار مناسب ماده را به محلول منتقل می کند، می توانیم از نمونه های دارای مقدار معلوم یا افزوده شده ماده در یک طراحی مناسب استفاده کنیم. این بررسی نشان می دهد چه بخشی از مقدار معلوم پس از عبور از مراحل آماده سازی و اندازه گیری به دست می آید. همچنین با چند آماده سازی مستقل می توانیم ببینیم نتیجه تا چه اندازه تکرارپذیر است. اگر شواهد بازیابی و تکرارپذیری از شرایط پشتیبانی کنند، انتخاب 20 دقیقه مبنای محکم تری خواهد داشت.

شاخص	20 دقیقه	30 دقیقه
بازیابی در مطالعه فرضی	99.1%	99.2%
RSD آماده سازی های مستقل	0.7%	0.8%
نتیجه بررسی باقیمانده	قابل قبول در طراحی فرضی	قابل قبول در طراحی فرضی

در این سناریوی فرضی، 20 دقیقه انتخاب می شود، نه صرفاً به دلیل تخت شدن نمودار، بلکه با اتکا به شواهد مکمل.

تصمیم اول: تثبیت شرایط آماده سازی

در داده های فرضی، افزایش زمان تا 20 دقیقه مقدار اندازه گیری شده را بیشتر کرده و افزایش بیشتر زمان تغییر محسوسی ایجاد نکرده است. فرض می کنیم بررسی های تکمیلی نیز مناسب بودن بازیابی و تکرارپذیری را نشان داده اند. با کنار هم گذاشتن این شواهد، پژوهشگر زمان 20 دقیقه را برای ادامه توسعه انتخاب می کند و سایر شرایط آماده سازی، مانند نوع و حجم حلال و مراحل انتقال و رقیق سازی، را ثبت می کند. این انتخاب پایان توسعه نیست، فقط یکی از مسئله های مهم آماده سازی را حل کرده ایم.

انتخاب شرایط

20 دقیقه

کنترل مقایسه

آماده سازی یکسان

پرسش بعدی

آیا پاسخ انتخاب پذیر است؟

بهبود استخراج، مشکل احتمالی تداخل در پاسخ را برطرف نمی کند، این مسئله جداگانه بررسی می شود.

آزمایش دوم: نقش پلاسبو در پاسخ آنالیز

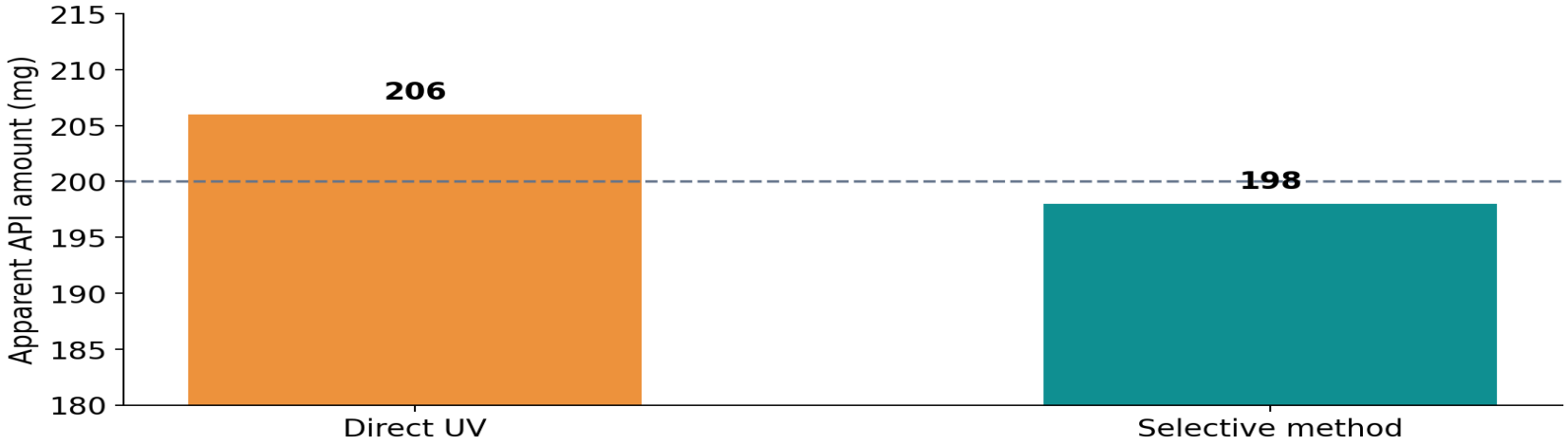
اکنون ایبوپروفن را از نمونه قرص به محلول منتقل کرده ایم، اما هنوز باید بدانیم پاسخ روش واقعاً متعلق به ایبوپروفن است یا مواد جانبی قرص نیز در آن مشارکت دارند. برای بررسی این موضوع، پلاسبوی قرص و نمونه حاوی ایبوپروفن را با دو راهبرد اولیه اندازه می گیریم. پلاسبو ماده مؤثره ندارد، بنابراین پاسخ مؤثر آن می تواند نشانه تداخل اجزای ماتریس باشد.

راهبرد مبتنی بر جداسازی	UV مستقیم	نمونه
تداخل مؤثر مشاهده نشده	پاسخ معادل 8mg	پلاسبو
198mg | 99%	206mg | 103%	نمونه قرص

وجود پاسخ در پلاسبو، قابلیت نسبت دادن تمام پاسخ UV به ایبوپروفن را زیر سؤال می برد.

تفسیر مقایسه UV و روش انتخابی

در داده های فرضی، پاسخ پلاسبو در روش UVمستقیم می تواند معادل 8 میلی گرم به نتیجه اضافه کند. بنابراین نمونه ای که با راهبرد انتخابی 198 میلی گرم گزارش می شود، ممکن است با UVمستقیم ظاهراً 206 میلی گرم نشان داده شود. این اختلاف با وجود تداخل مثبت سازگار است. یعنی دستگاه بخشی از پاسخ مربوط به مواد همراه را نیز به ایبوپروفن نسبت داده است. حالا باید تصمیم بگیریم آیا شرایط روش مستقیم را اصلاح کنیم یا از راهبردی استفاده کنیم که جداسازی مناسب تری فراهم می کند.



پاسخ مناسب به استاندارد خالص، برای اثبات انتخاب پذیری در فرآورده واقعی کافی نیست.

گزینه های اصلاح روش پس از مشاهده تداخل پلاسبو

مسیر A: اصلاح UV مستقیم

تغییر شرایط و بررسی مجدد تداخل، در مطالعه فرضی، اصلاحات بررسی شده به عملکرد مورد نیاز نرسیده اند.

مسیر B: توسعه جداسازی

استفاده از راهبردی که بتواند پاسخ ماده مؤثره را از اجزای مزاحم تفکیک کند و در نمونه های مرتبط ارزیابی شود.

چون شواهد اولیه از انتخاب پذیری بهتر راهبرد جداسازی پشتیبانی می کنند، ادامه توسعه روی آن متمرکز می شود.

تصمیم دوم: ادامه توسعه راهبرد مبتنی بر جداسازی

مقایسه های فرضی نشان می دهند اصلاحات اولیه UVامستقیم نتوانسته اند تداخل ماتریس را به اندازه مورد نیاز کنترل کنند، در حالی که راهبرد مبتنی بر جداسازی پاسخ ایبوپروفن را مناسب تر تفکیک کرده است. بنابراین توسعه دهنده با راهبرد جداسازی ادامه می دهد. این تصمیم به معنی آن نیست که روش های کروماتوگرافی همیشه بهترند. دلیل انتخاب، نتیجه بررسی همین نمونه و همین نیاز اندازه گیری است.

معیار انتخاب

انتخاب پذیری در نمونه

شاهد آزمایشی

پاسخ پلاسبو و قرص

گام بعدی

ساخت رابطه کمی معتبر

انتخاب راهبرد به معنای تأیید خودکار صحت، دقت و استحکام آن نیست.

گزارش نتیجه Assay در قرص 200 میلی گرمی

نمونه توزین شده بر اساس فرض مسئله، متناظر با یک قرص 200 میلی گرمی بوده است. بنابراین مقدار 198 میلی گرم اندازه گیری شده را با مقدار اسمی متناظر مقایسه می کنیم. درصد Assay نتیجه همین نسبت است.

$$\text{Assay} = 198 / 200 \times 100 = 99\%$$

این نتیجه نشان می دهد نمونه فرضی 99% مقدار اسمی را داشته است. قابل قبول بودن آن به مشخصات و معیار پذیرش مرتبط با فرآورده نیاز دارد.

نقشه تصمیم های علمی در توسعه Assay ایبوپروفن

هدف

سنجش مقدار در قرص

شناخت ماده

حلالیت و جذب نور

ماتریس

مواد جانبی و تداخل

فناوری

HPLC یاUV

آماده سازی

بازیابی و پایداری

عملکرد

بررسی های تکمیلی عملکرد

روش مناسب نتیجه یک زنجیره تصمیم های علمی و ارزیابی عملکرد است.

جایگاه توسعه Assay در کنترل کیفیت صنعتی

روش قابل اعتماد باید متناسب با کاربرد، عملکرد مورد انتظار و نیاز کنترل کیفیت باشد.

شناخت نیاز سنجش ← توسعه روش ← ارزیابی و اعتبارسنجی ← اجرای کنترل کیفیت

در دوره های تخصصی QC

آزمون ها، مستندسازی و اعتبارسنجی روش ها به طور تخصصی بررسی می شوند.

در این هدیه

تمرکز بر درک منطق علمی انتخاب و توسعه روش اندازه گیری بود.

موسسه بین المللی علوم نوینیاد

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