



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی تهران

دانشکده داروسازی
دوره دکتری حرفه ای

اطلاعات درس:

عنوان درس: طراحی و معتبر سازی روش ها و تجهیزات آنالیز

کد درس: 10

نوع و تعداد واحد: 2 واحد نظری

نام مسؤؤل درس: دکتر خوشایند

مدرس/ مدرسان: دکتر خوشایند- دکتر امین- دکتر محمدی

پیش نیاز/ هم زمان: ندارد

نیمسال تحصیلی: اول 1401-1400

اطلاعات مسؤؤل درس:

رتبه علمی: استاد

محل کار: دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

تلفن تماس:

نشانی پست الکترونیک: khoshayand@tums.ac.ir

توصیف کلی درس:

یکی از مهم ترین الزامات بین المللی برای تولید کنندگان فرآورده های موثر بر سلامت (غذا، دارو، مکمل و آرایشی بهداشتی) ارائه مستندات لازم و کافی در رابطه با تحت کنترل بودن مقاطع بحرانی و عوامل تاثیر گذار در روش های تولیدی و کنترل فرآورده می باشد.

در اغلب موارد معتبرسازی (validation) در ارتباط با یک فرایند (process) است که حداقل متشکل از چهار بخش یا مرحله مجزا شامل مناسب بودن (suitability) نرم افزار، دستگاه، روش یا دستورالعمل، و سیستم است. سیستم، نرم افزار، و روش همه باید معتبر باشند، و مناسب بودن سیستم (system suitability) برای همواره چک کردن فرایند به کار می رود.

سازمان بین المللی استاندارد (ISO) بیان نموده است که:

"معتبرسازی (validation) یک تصدیق است به واسطه تهیه شواهد عینی که الزامات برای یک کاربرد و هدف به خصوص برآورده شده است."

"تأییدیه (verification) یک تصدیق است به واسطه تهیه شواهد عینی براساس الزامات مشخص شده انجام شده است.

الزامات تعیین شده برای تأیید کارایی دستگاه:

الزامات معتبرسازی سیستم توسط منابع مختلفی مشخص شده است از جمله

- 21 Code of Federal Regulations (CFR) Part 58 [Good Laboratory Practice (GLP)]
- 21 Code of Federal Regulations (CFR) Parts 210 and 211 [Current Good Manufacturing Practices (cGMP)]
- GMP

GLP و GMP/ cGMP اغلب با استفاده از مخفف GXP خلاصه می شوند. آیین نامه GXP مستلزم این است که دستگاه های تجزیه ای برای اثبات مناسب بودن با کاربرد در نظر گرفته شده برای آنها، احراز صلاحیت شوند. به بیان ساده، هدف احراز صلاحیت فراهم کردن شواهد مستند است که یک سیستم مطابق با مشخصات فنی طراحی و نصب شده است و عملکرد دستگاه به گونه ای است که هدف مورد نظر را برآورده می سازد.

GLP مقررات زیر را در 21 Code of Federal Regulations (CFR) 58.63

درباره نگهداری، کالیبره کردن و تست نمودن تجهیزات تنظیم کرده است:

- تجهیز به اندازه کافی مورد بازرسی، تمیز کردن، نگهداری، کالیبراسیون و تست قرار گیرد.
- دستورالعملهای عملکرد استاندارد (SOPs) مکتوب برای تست نمودن، کالیبراسیون و نگهداری مورد نیاز است.

- سوابق مکتوب مربوط به بازرسی، نگهداری، تستها و کالیبراسیون بایستی نگه داشته شوند.

شاخص های معتبر سازی روش های آنالیز:

- صحت، دقت، انتخابی بودن، حد تشخیص، حد تعیبت مقدار، محدوده و خطی بودن
- هم چنین با عنایت به افزایش توجه به مقوله کیفیت در صنایع غذایی و ارتقا دانش بشری در شناخت مخاطرات موجود در مواد غذایی و کنترل زدایش این مواد، اندازه گیری مواد آلاینده در غذا اهمیت بسیاری یافته است به نحوی که در کدکس کمیته ای تحت عنوان کمیته روش های نمونه برداری و تجزیه تشکیل شده است، لذا لزوم استفاده از آزمون های تخصصی با بالاترین کیفیت و سطح بالای صحت و دقت این آزمون ها روشن بوده و آشنایی تخصصی دانشجویان با مفاهیم معتبر سازی روش های آزمون و آنالیز بیش از پیش احساس میشود. به طور کلی هدف از معتبر سازی یک روش آنالیزی نشان دادن این مطلب است که روش مورد بررسی برای هدف مورد نظر مناسب است (fit for purpose).
- در این واحد پارامتر هایی که برای معتبر سازی یک روش آنالیزی به عنوان بخشی از درخواست ثبت توصیه شده، مورد بحث قرار می گیرد.

اهداف کلی / محورهای توان مندی:

- آشنایی با روش های فارماکوپه و ICH برای معتبر سازی روش آنالیز
- آشنایی با نحوه اندازه گیری صحت Accuracy برای فرآورده دارویی و ناخالصی
- آشنایی با تعیین دقت Precision
- آشنایی با مفهوم تکرار پذیری
- آشنایی با نحوه ترسیم منحنی کالیبراسیون و دامنه و بازه خطی بودن
- آشنایی با مفاهیم حد آشکار سازی و حد تعیین مقدار
- آشنایی با آزمایش مناسب بودن سیستم SST
- آشنایی با نگارش پروتکل معتبر سازی روش های آنالیز برای فرآورده دارویی، مکمل غذا دارو
- آشنایی با ارائه مستندات لازم برای تدوین گزارش معتبر سازی روش های آنالیز برای آنالیز یک نمونه فرآورده دارویی، مکمل غذا دارو

اهداف اختصاصی / زیرمحورهای هر توان مندی:

- با روش های معتبر سازی تجهیزات آنالیز شامل ترازو، ظروف حجمی و ... آشنا باشد
- با کالیبراسیون دستگاه های اسپکتروفوتومتری، کروماتوگرافی، ولتامتری آشنا باشد
- با روش های آماری کاربردی جهت ترسیم منحنی کالیبراسیون آشنا باشد.
- با روش های آماری کاربردی جهت تعیین شاخص ها و پارامترهای معتبر سازی از جمله LOD, LOD آشنا باشد.
- با روش های آماری کاربردی جهت ترسیم و تفسیر Residual Plot و محاسبه LOF آشنا باشد.

- با معیار های پذیرش مدل و طراحی آزمایش برای پارامتر ها و ایجاد مدل آشنا باشد.
- با روش های آماری کاربردی جهت شناخت outlier داده آشنا باشد.
- با آزمایشات شناسایی و تست های تعیین مقدار دارو و ناخالصی و آزمون های آن آشنا باشد.
- با مفهوم ریکاوری، اسپایک و کاربرد آنها آشنا باشد.

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 سناریو	☒ کلاس وارونه
* یادگیری مبتنی بر تیم (TBL)	☒ یادگیری مبتنی بر حل مسئله (PBL)	
* آموزش مجازی	استفاده از دانشجویان در تدریس ☒ بازی	سایر موارد (لطفاً نام ببرید) : محیط کار آزمایشگاه

تقویم درس:

طراحی و معتبر سازی روش ها و تجهیزات آنالیز

مسئول درس: دکتر حاجی محمودی

جلسه	عنوان مبحث	نام استاد	تاریخ ارائه	روش تدریس						فعالیت های یادگیری	کلاس آنلاین
				پادکست							
1	معرفی و بررسی معتبر سازی روش ها	دکتر خوشایند		*	*	*	*	*	*		
2	الزامات رگولاتوری در معتبر سازی روش ها	دکتر خوشایند		*	*	*	*	*	*		
3	آشنایی با مفاهیم پایه در تصدیق و صحه گذاری روش های آزمون	دکتر خوشایند		*	*	*	*	*	*		
4	آشنایی با نحوه تصدیق و صحه گذاری روش های آزمون - تعیین صحت روش های آزمون	دکتر خوشایند		*	*	*	*	*	*		
5	آشنایی با نحوه تصدیق و صحه گذاری روش های آزمون/تعیین دقت روش های آزمون (بررسی تکرار پذیری و تجدید پذیری) تعیین عملی ویژگیهای اعتبار سنجی	دکتر خوشایند		*	*	*	*	*	*		
6	استفاده از اضافه سازی و بازیافت برای کنترل صحت روش آزمون - بررسی پارامترهای	دکتر خوشایند		*	*	*	*	*	*		

											ROUGHEDNESS, ROBUSTNESS	
			*	*	*	*	*			دکتر خوشایند	بررسی مناسب بودن عدم قطعیت اندازه گیری	7
			*			*	*			دکتر خوشایند	کالیبراسیون و خطی بودن در روش های آزمون حد تشخیص (LOD) و حد کمی شدن (LOQ)	8
			*				*			دکتر خوشایند	جنبه های آماری معتبرسازی روش ها	9
		*					*			دکتر خوشایند	معیارهای پذیرش در معتبرسازی روش ها ACCEPTANCE CRITERIA	10
			*				*			دکتر خوشایند	مستند سازی analytical validation	11
		*					*			دکتر خوشایند	صحه گذاری روش VERIFICATION	12
		*	*	*		*	*			دکتر شکرچی	کالیبراسیون دستگاه ها و شیشه الات	13
		*	*	*		*	*			دکتر امین	معتبرسازی روشهای تجزیه ای برای ردیابی پاتوژن ها و الرژن های مواد غذایی	14
		*	*	*		*	*			دکتر محمدی	شناسایی و تست های تعیین مقدار و معتبرسازی روش های اندازه گیری و بررسی نا خالصی ها در فرمولاسیون مواد خوراکی، مکمل، غذا دارو	15

روش ارزیابی دانشجو:

نام درس: طراحی و معتبر سازی روش ها و تجهیزات آنالیز											
مسئول درس: خانم دکتر حاجی محمودی											
فعالیت های یادگیری (تکالیف، فروم، خودآزمون)	پروژه	پایان ترم			میان ترم			کوئیز			
		سامانه آزمون	شفاهی آنلاین	حضور	سامانه آزمون	شفاهی آنلاین	حضور	سامانه نوید	شفاهی آنلاین	حضور	
	10%	*		60%	*		30%				سهم نمره
*				*						*	زمان برگزاری

منابع:

- Chan C. C, Lam H, LEE Y.C., Zhang X.M, Analytical Method Validation and Instrument Performance, Verification, John Wiley & Sons, INC., USA, Latest edition.
- Ermer J., McB. Miller J.H., Method Validation, In: Pharmaceutical Analysis, A Guide to Best Practice, Wiley – VCH, Germany, Latest edition.
- Wrigley G. C., Facility Validation: Theory, Practice, and Tools, CRC Press, Washington, D.C., Latest edition.
- Currell G., Analytical Instrumentation: Performance Characteristics and Quality. John Wiley & Sons, LTD, USA. Latest edition.
- Bertrand M., Waldron K., Chemical Analysis: Modern Instrumentation Methods and Techniques. John Wiley & Sons, LTD, USA. Latest edition.

- Leach R.G.. Applied Thin - Layer Chromatography: Best Practice and Avoidance of Mistakes. Wiley - VCH, USA. Latest edition
- Beesley T. E. et al. Quantitative Chromatographic Analysis. Marcel Dekker, INC., New York, Latest edition.
- Guidelines for the Validation of Chemical Methods in Food, Feed, Cosmetics, and Veterinary Products 3rd Edition, U.S. Food and Drug Administration, Foods Program October 2019
- “Guidelines for performance criteria and validation procedures of analytical methods used in controls of food contact materials”, Stefanka Bratinova, Barbara Raffael, Catherine Simoneau. EUR 24105 EN - 1st edition 2009
- B. Magnusson and U. Örnemark (eds.) Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods – A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics, (2nd ed. 2014). ISBN 978-91-87461-59-0.
- ISO 21748:2010 Guidance for the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty estimation, ISO Geneva
- ISO/IEC 17025:2005 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories, ISO Geneva
- Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2(R1), ICH harmonised tripartite guideline, 2005, www.ich.org
- ISO 5725 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Parts 1-6, ISO Geneva