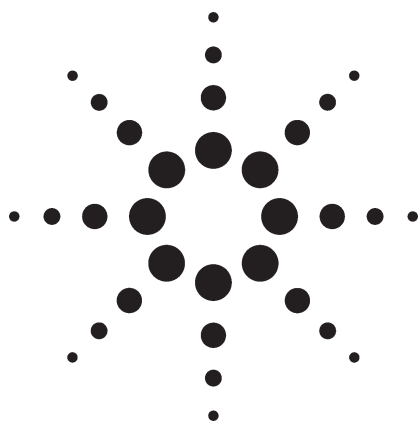


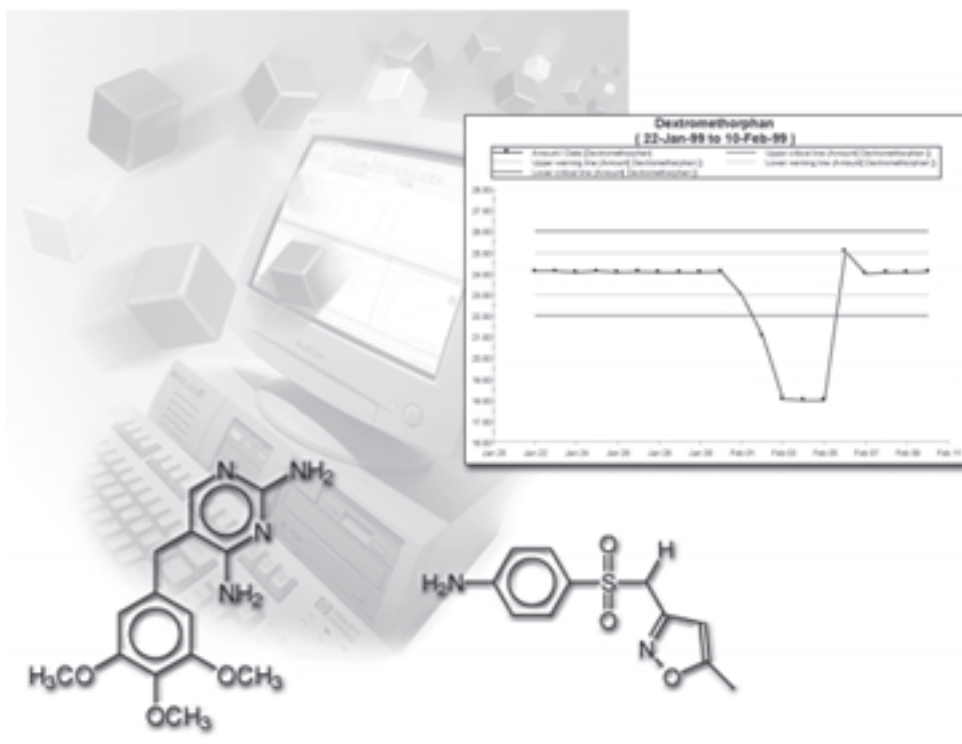


药品的质量控制——将实验数据转化为易于理解的图表

Application Note

Pharmaceutical

Udo Huber



摘要

安捷伦 ChemStore C/S，是安捷伦 ChemStation Plus 的数据库模块，它可以将 LC、LC/MSD、CE、GC 和 A/D 系统中自动得到的色谱结果进行评估、组织、管理和生成报告。在这篇文章中，我们将讲述安捷伦 ChemStation Plus 如何将实验数据、出峰情况以及仪器操作参数转化为清晰的易于理解的结果，以利于制药公司的日常工作——仪器和产品的质量



Agilent Technologies

介绍

在制药企业中，质量控制（QC）是一项非常重要的工作。它不仅能使企业免受索赔投诉，还能保证产品有效和病人用药安全。QC检查包括稳定性实验、溶出度实验¹、原辅料与合成产品的分析。

一个制药公司通常要对很多QC样品进行检查和评估，然后要安全地保存这些数据，以符合法规的要求。还有，要监控仪器的性能，以避免由于柱子老化等原因而出现错误的结果。在这篇文章中，我们说明了将安捷伦 ChemStation Plus^{1、2、3}与 Agilent 1100系列的HPLC系统结合起来后，如何通过将化学分析数据转化为易于理解的图表来提高实验室的生产效率。

安捷伦 ChemStation Plus

QC的测量会产生大量数据。为了得到清晰易于理解的报告或图表，分析人员不得不手工将收集的数据转移到电子表格应用程序中。这是一个很慢、烦人且容易产生错误的过程。而安捷伦 ChemStation Plus可以自动而且无错误地转移、管理QC数据并生成报告。另外，它还可以提供安全的数据存储，以及为分析方法、原始数据和元数据之间建立统一的连接。因此向审计人员展示结果是如何生成的将是一件很容易的事情。

其它特性包括：

- 复审在线恢复数据来检查分析结果。可以批准或拒绝结果，并回送到安捷伦 ChemStation Plus中。
- 可以通过设定用户输入字段来组织数据，这些用户输入字段可以在结果中体现研究（study）的结构。
- 参数设定可以很快被恢复，并很容易直观地使用查询功能。
- 能够对分析数据进行汇总或回归统计，并以图表方式显示结果。

设备

系统包括Agilent 1100系列四元泵，Agilent 1100系列自动进样器，Agilent 1100系列柱温箱和安捷伦1100系列可变波长检测器。这个系统由安捷伦 ChemStation 软件（版本 A.06.04）进行控制。由安捷伦 ChemStation Plus 数据库软件（版本 B.01.01）进行数据储存。可以在指定报告窗体中将报告类型设定为扩展型，这些设定能与方法保存在一起。

色谱条件见如下清单。

柱子	Zorbax SB-C18 4.6 × 75 mm, 3.5 μm
流动相	A=0.025M KH ₂ PO ₄ 水溶液, pH=3 (硫酸) B= 乙腈
梯度	第 0 分钟 10 % B 第 10 分钟 30 % B 第 11 分钟 10 % B
流速	1 ml/ 分钟
停止时间	11 分钟
洗脱时间	5 分钟
柱温	40 °C
进样量	5 μl
UV 检测器	可变波长检测器, 204 nm, 标准样品池

结果和讨论

实验情况

有一个制药公司生产一种含有sulfamethoxazole 和 trimethoprim 的药品。每天生产5批,送到分析实验室,用安捷伦 ChemStation Plus控制的 Agilent 1100系列的HPLC系统进行QC 检查。在安捷伦 ChemStation Plus 上的序列表上将样品类型设定为样品。另外对于每天的5批样品,还要使用一个标样执行控制措施。它在序列表上被设定为控制样品。分析得到的数据会自动传送到安捷伦 ChemStation Plus 上进行管理、报告和安全地储存。

监控分析结果和分析操作参数

实验室的分析员进行实验后,将结果交给主管。如果一个结果超过了QC 归定的限度,实验员要找到出错的原因。这可能是过程中出现问题,或是分析中出现问题,例如仪器性能下降或色谱柱老化。为了降低第二种可能性,在一段时间内监控分析和仪器性能参数对于解决这样的问题是非常有帮助的。例如,如果一个分析结果超出了QC 归定的限度,但所有的仪器和分析性能参数都在规定的范围内,那很有可能是因为合成产品的质量很低。如果分析结果和性能参数超限了,那就可能是仪器或柱子产生的问题。

监控分析结果、分析情况和仪器性能参数的另一个好处是可以看出趋

势。例如,脱尾因子增加可以预示柱子性能下降,这样在柱子完全不能使用之前进行更换,可以保证仪器的正常使用不受影响。

出于这些考虑,需要在一段特定的时间内对以下参数进行监控:

- 包含有两个化合物含量的低限和高限的分析结果
- 带有均值和相对标准偏差的控制样品的分析结果
- 通过监控出峰性能参数、脱尾因子和选择性这样的分析结果,可以确保系统和色谱柱工作正常。
- 仪器参数,例如泵的压力。通过监控仪器参数可以确保系统工作正常。如果泵的压力增加,那也许应该更换 purge 阀的过滤芯。

分析结果的演示

为了对QC的检测结果进行分析,需要对整个研究的内容制订查询,然后将查询结果调入到安捷伦的ChemStation Plus中。为了区分样品与控制样品,需要创建2个过滤器。在结果区域的样品类型中,将第一个过滤器设定为样品,将第二个过滤器设定为控制样品。通过开启合适的过滤器,可以很容易地分别对样品和控制样品结果进行分析。

图1a和1b是在化合物视图的图表设置中为这两个活性化合物生成的。

化合物的浓度用y轴表示。上限与下限的警戒线与关键限度也在图中显示了。这些限度是根据QC的要求而得到的固定数值。例如。在5月25日,trimethoprim的数量几乎达到了45mg/l的高限。X轴是时间轴,使用了一个用户填写的日期字段或(field),它使用了日期/时间的格式。其它时间字段,例如进针时间也会被用到。

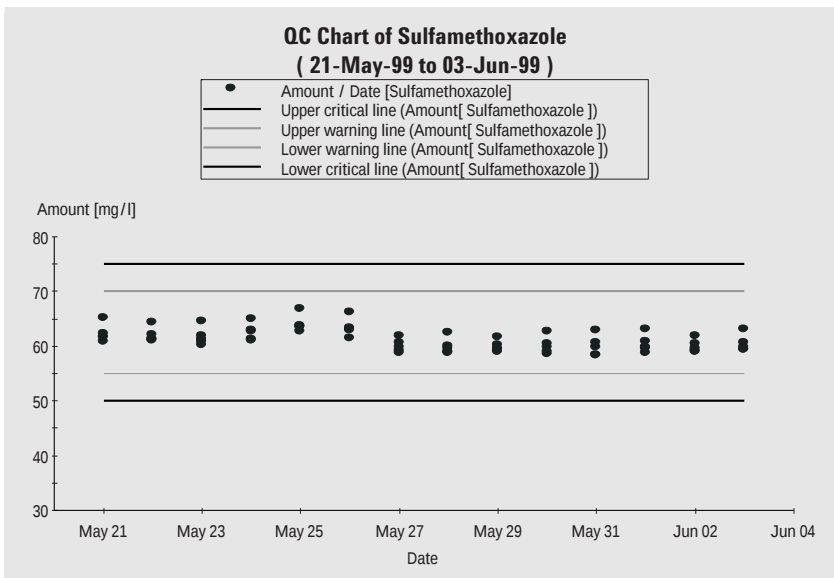


图 1a
5批 sulfamethoxazole 含量的日常分析结果

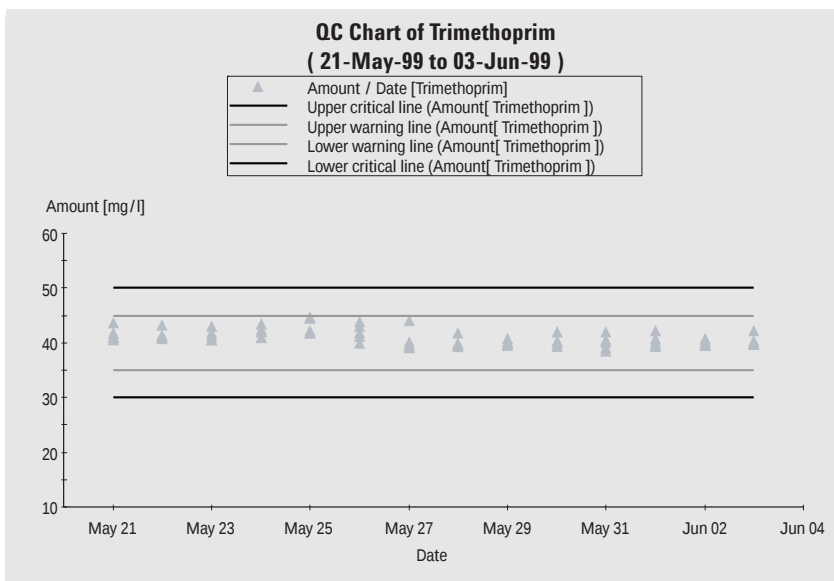


图 1b
5批 trimethoprim 含量的日常分析结果

为了检查分析情况，为控制样品生成了下面 2 张图（图 2a 和 2b）。

在控制图上，控制样品含量与检测日期被同时显示出来。中间的线是平均值，警戒上限和下限分别是平均值 +2 δ (2 倍的相对标准偏差)。关键上限和下限是 +3 δ 。这些限度是根据 QC 的要求制定的。

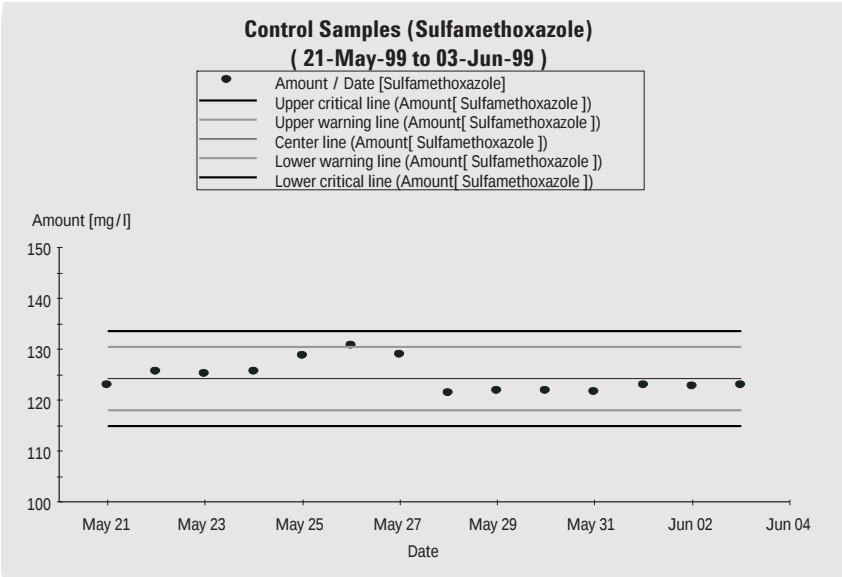


图 2a
sulfamethoxazole 控制样品的含量

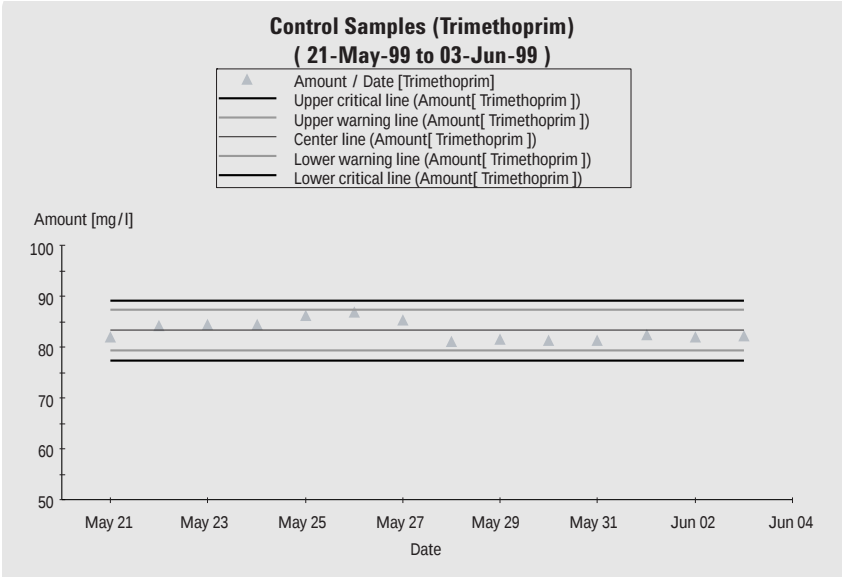


图 2b
trimethoprim 控制样品的含量

出峰结果

为了检查分析结果的性能，在图表中列出色谱峰的性能参数：

- 峰的对称性
- 拖尾因子
- 分离度
- 选择性

峰的对称因子应该在1左右。拖尾峰的对称因子应该大于1，前延峰的对称因子应该小于1。一个不对称的峰说明色谱柱的性能不好，图3A和3B显示了两个峰的对称性。

图 3a 显示了 Sulfamthoxazole 的对称因子大概是 0.75，这个峰是前延峰但是数值在一段时间内相对恒定。Trimethoprim 的对称因子如图 3B 所示大概是 1.05，这说明这个峰有一点拖尾。有一些数值已经超过了 1.15 的警界限，警界限度和关键限度是一个指定的固定值。

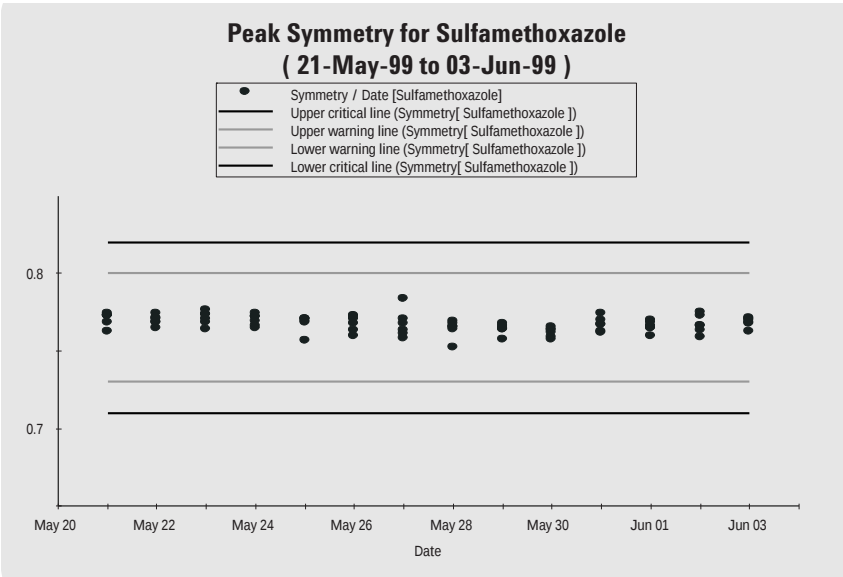


图 3a
sulfamethoxazole 峰的对称性

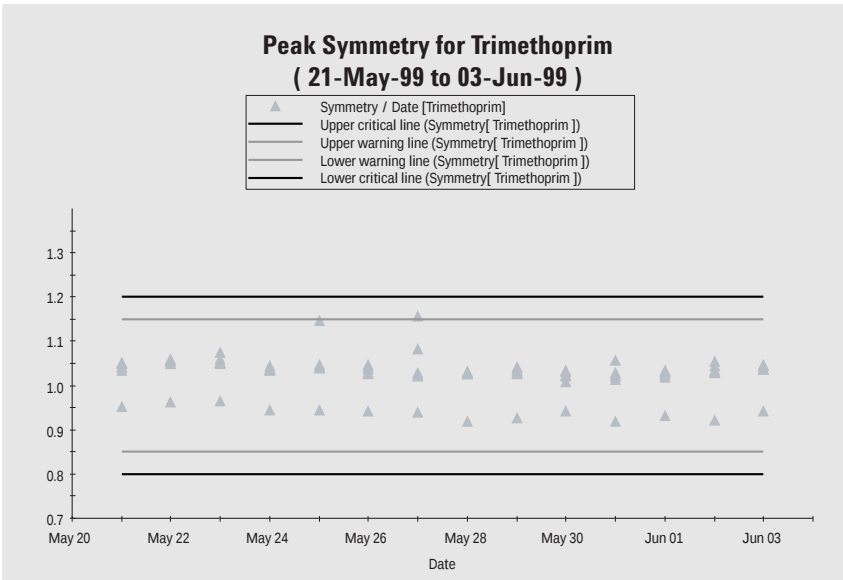


图 3b
trimethoprim 峰的对称性

拖尾因子也说明了峰的对称情况。它可以通过 USP 给出的公式进行计算。图 4a 和 4b 显示了两个峰的拖尾因子。

sulfamethoxazole 和 trimethoprim 的拖尾因子分别 1.3 和 1.1，说明这两个峰有一点拖尾。一个完全对称的拖尾因子是 1。警界限度和关键限度是根据 QC 的要求制定的。

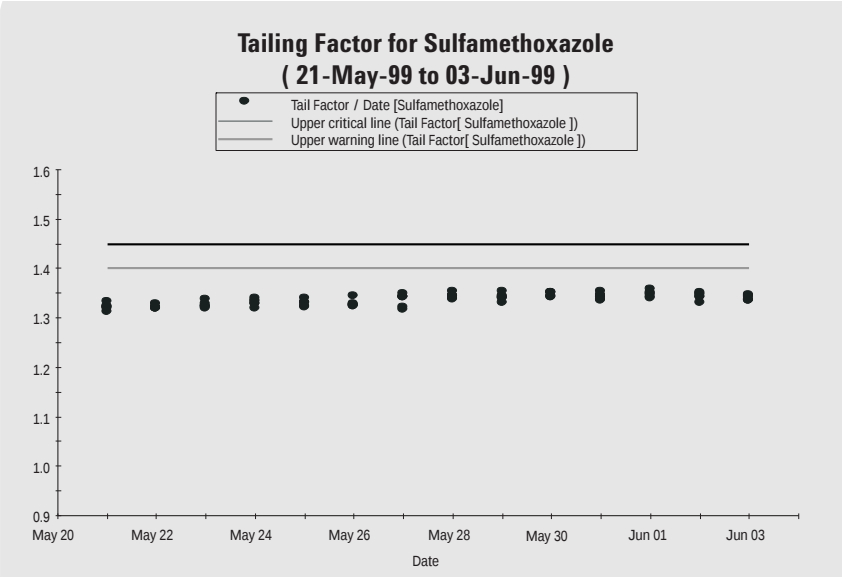


图 4a
sulfamethoxazole 峰的拖尾因子

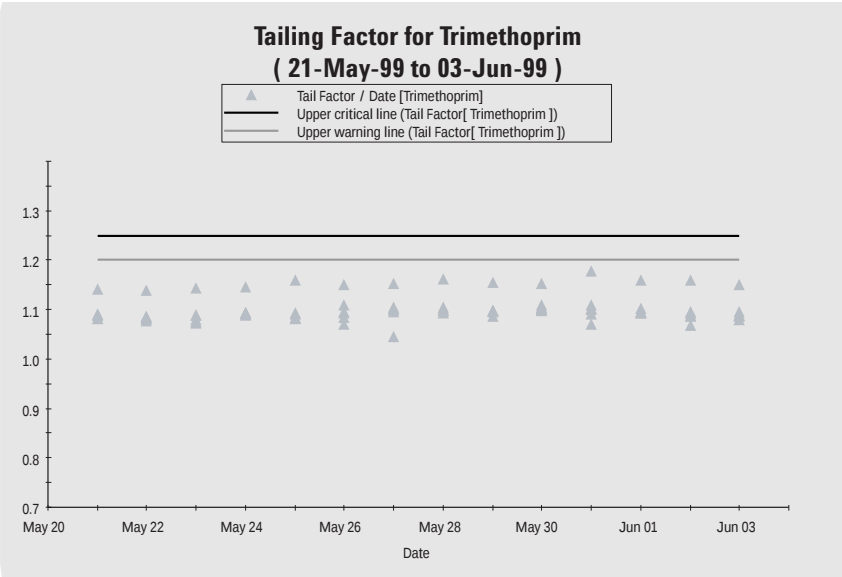


图 4b
trimethoprim 峰的拖尾因子

分离度描述了两个化合物被分离的情况，图5显示了sulfamethoxazole半高峰宽计算的分离度。峰分离情况的另一个参数是选择性。图6显示了sulfamethoxazole 的选择性。

Sulfamethoxazole 的选择性大概是1.9。如果它低于一个给定的数值（如图 6所示的1.85）这说明色谱柱的性能在下降。

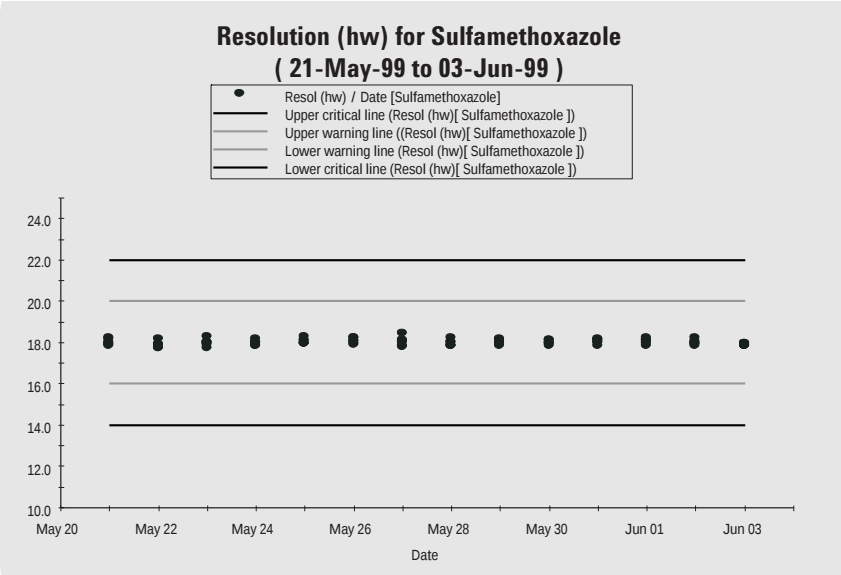


图 5
sulfamethoxazole 峰的分度度

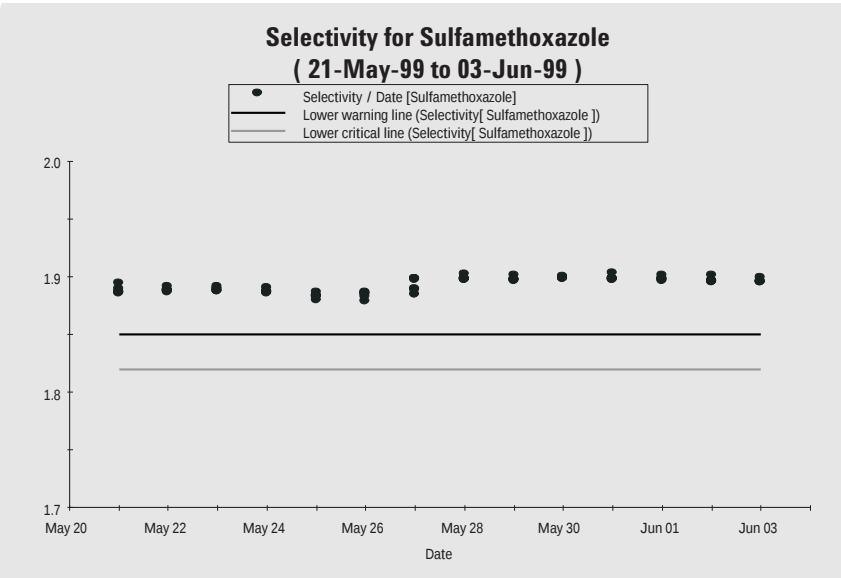


图 6
sulfamethoxazole 峰的选择性

仪器参数

在所有的分析实验过程中，仪器参数应该保持在一定范围内，这可以确保不会由于仪器的错误而导致出现错误的分析结果。仪器的控制参数如下：

- 泵的压力
- 泵的流量
- 色谱柱的温度

图 7 显示了每一次实验中泵的压力。

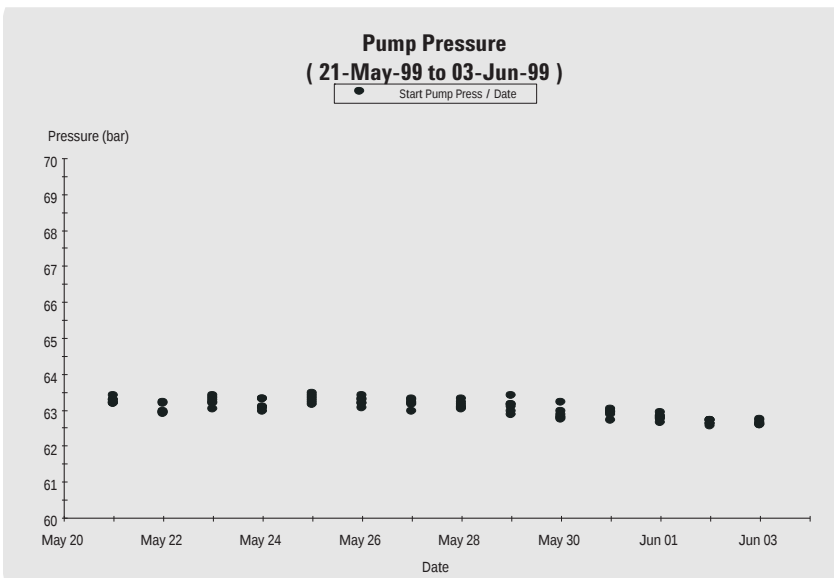


图 7
泵的压力

如果泵的压力增高说明过滤器，例如清洗阀的过滤芯，溶剂进口阀的过滤芯或色谱柱的垫圈需要清洁或更换。

另一个仪器参数是泵的流量，如图 8 所示。

泵流量的降低或增加说明泵已经出现问题。图8显示Agilent 1100系列四元泵的流量是非常稳定的。

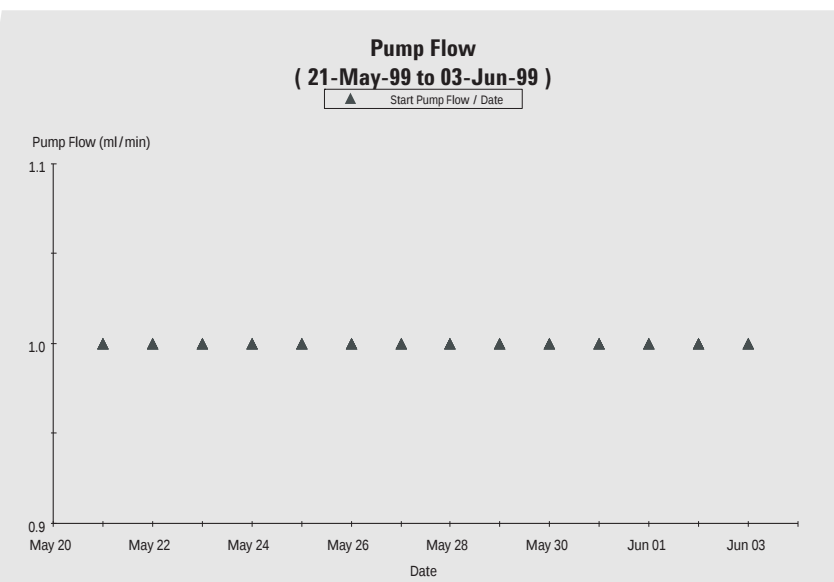


图 8
泵的流量

最后一个需要监控参数是色谱柱的温度。

柱温可以影响其它的参数，例如压力和其它分析参数，例如保留时间或峰宽。虽然 Agilent 1100 系列柱温箱提供了非常好的保温性，但还是要经常监控这个参数以免出现错误的分析结果（图 9）。

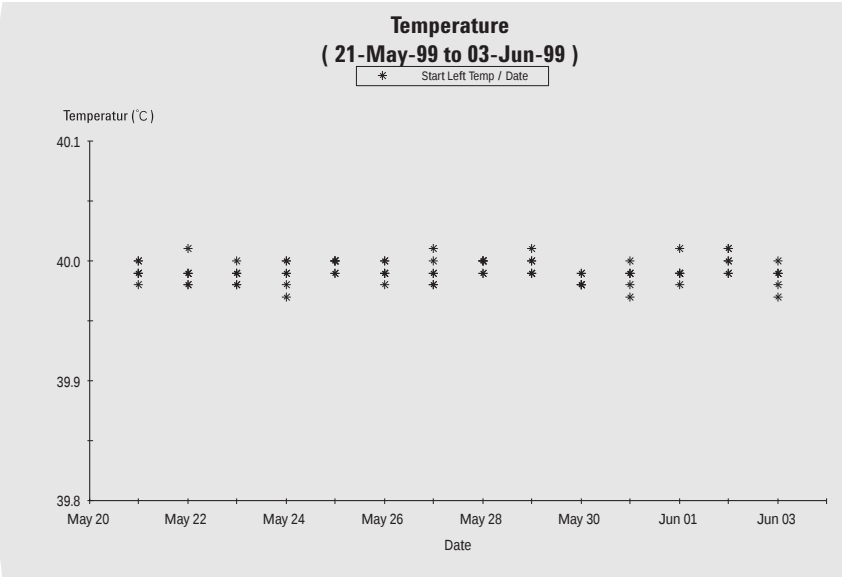


图 9
色谱柱的温度

结论

Agilent 1100 系列 ChemStation Plus 为制药企业的 QC 实验提供了一个很好的工具。它允许在实验过程中同时监控分析结果和仪器性能,不需要手工将结果转到一个电子表格的应用程序中,而这个过程通常是烦人的和易出错的。

通过安捷伦 ChemStation Plus 将扩展操作性能设定为报告,就不需要再变换方法或执行多次操作就可以得到所有结果。结果将会以表格或图形方式显示,并可以拷贝到其它 Microsoft Windows® 的应用程序中,或做成定制的报表。这些报告可以安全保存,并可以追溯,这在审计中是非常有用的。

文献

1

“Drive down costs and raise productivity” *Agilent Technologies Brochure Brief*, **1999**, publication number 5968-4782E

2

“Agilent ChemStation Plus” *Agilent Technologies Specifications*, **1999**, publication number 5968-4782E

3

“From data to decisions” *Agilent Technologies CD-ROM*, **1998**, publication number 5968-1713E

*Udo Huber is an
Application Chemist based at
Agilent Technologies,
Waldbronn Germany.*

安捷伦对本文中存在的错误，以及因使用本材料造成的任何损失和后果不承担法律责任。

本文中的信息、说明及规格如有更改恕不另行通告。

© 安捷伦科技公司，2004

中国印刷
2004 年 4 月 13 日
5968-7570CHCN



Agilent Technologies