



# GxP 色谱 实验室中的 数据可靠性

2018 年 6 月



## 采样与样品前处理

Mark E. Newton 和 R.D. McDowall



## 设置色谱仪与采集数据

Mark E. Newton 和 R.D. McDowall



## 数据积分与解析

Mark E. Newton 和 R.D. McDowall

赞助方



Agilent Technologies



485F US Highway One South, Suite 210,  
Iselin, NJ 08830  
(732) 596-0276

#### 出版和销售

**Michael J. Tessalone**  
副总裁 / 集团出版人  
Michael.Tessalone@ubm.com

**Edward Fantuzzi**  
出版人

**Stephanie Shaffer**  
销售经理

**Brianne Molnar**  
销售经理

**Oliver Waters**  
销售经理

**Liz McClean**  
销售主管

**Michael Kushner**  
数字媒体部高级总监

#### 特别企划

**Kaylynn Chiarello-Ebner**  
特别企划部主编

**Sabina Advani**  
数字化生产经理

**Vania Oliveira**  
项目经理

**Kristen Moore**  
网络播放运营经理

#### 编辑

**Laura Bush**  
编辑总监  
Laura.Bush@ubm.com

**Stephen A. Brown**  
LCGC North America 技术编辑

**Cindy Delonas**  
LCGC North America 副主编

**Alasdair Matheson**  
LCGC Europe 总编辑

**Kate Mosford**  
LCGC Europe 执行编辑

**Lewis Botcherby**  
LCGC Europe 助理编辑

© 2018 UBM. 保留所有权利。未经出版商书面许可，不得以任何电子或机械方式（包括影印、录音或信息储存或检索）复制或传播此出版物的任何部分。对于内部 / 教育或个人使用，或是特定客户的内部 / 教育或个人使用，均由 UBM 向图书馆或其他注册用户授权影印资格，注册用户是指在版权税计算中心（地址 222 Rosewood Dr. Danvers, MA 01923，电话 978-750-8400，传真 978-646-8700，网址 <http://www.copyright.com>）注册的用户。对于非上述用途的用户，请直接将您的书面请求发送到许可部门，传真：440-756-5255，电子邮件：Maureen.Cannon@ubm.com。

UBM Americas 会向第三方提供某些客户联系方式数据（例如客户的姓名、地址、电话号码和电子邮件地址），以用于其推广相关产品、服务和其他可能会让您感兴趣的机会。如果您不希望 UBM Americas 将您的联系方式提供给第三方用于营销目的，只需在上午 7:30 至下午 5:00 之间拨打免费电话 866-529-2922 (CST)，我们的客户服务代表会将您的名字从 UBM Americas 的名单上移除。美国境外的客户请拨打 218-740-6477。

LCGC 不会对出版物中任何广告的声明或其他信息进行核实，也无法对任何因此类内容而造成的损失或其他损害承担责任。

LCGC North America (ISSN 1527-5949 印刷版, ISSN 1939-1889 电子版) 是 UBM 生命科学部出版的月刊，地址位于 131 West First Street, Duluth, MN 55802-2065。LCGC Europe (ISSN 1471-6577) 和 LCGC Asia Pacific (ISSN 1754-2715) 是 UBM EMEA 出版的月刊，地址位于 Hinderton Point, Lloyd Drive, Cheshire Oaks, Cheshire CH65 9HQ, UK。发行的刊物会免费分发给用户和色谱设备专家。

请拨打免费电话 888-527-7008 进行订阅。美国境外的用户请拨打 218-740-6477。

UBM Americas ([www.ubmlifesciences.com](http://www.ubmlifesciences.com)) 是一家全球领先的媒体公司，致力于为时尚、生命科学和动力运动行业提供完善的营销解决方案。UBM Americas 为这些行业的商务人士和客户提供各种服务，迄今包括 91 项活动、67 种出版物和指南、150 种电子出版物和网站，以及教育和直接营销产品和服务。依靠我们行业领先的品牌和致力于提供创新、优质的产品和服务的承诺，UBM Americas 不断践行“Connect Our Customers with Theirs”这一宗旨。UBM Americas 拥有约 1000 名员工，在北美和欧洲设有多个办事处。



## 满足数据可靠性要求的同时提高分析效率

### 升级到 Agilent OpenLab CDS

选择正确的数据系统会让一切大为改观。OpenLab CDS 是适用于色谱和单四极杆质谱工作流程的安全的色谱数据系统，能够简化您的实验室操作并高效地获得高质量结果。

OpenLab CDS 可确保数据可靠性并满足严格的法规要求，您可以选择所需的技术控制手段，例如审计追踪审查、访问控制、记录保护和电子签名。

了解有关 Agilent OpenLab CDS 的更多信息。

[www.agilent.com/chem/openlabcds-streamline](http://www.agilent.com/chem/openlabcds-streamline)

# 前言

## 数

据可靠性是当前制药行业中的热门话题，并且也是监管者重点关注的领域。其原因很容易理解。“色谱分析结果可能会遭到破坏，不合格的结果可能被篡改为合格的结果，因此需要进行控制以确保结果的完整性，” Heartland QA 负责人 Mark E. Newton 和 RD McDowall Limited 主管 R.D. McDowall 说道。但是即使您了解了数据可靠性之所以重要的原因，您可能还是不清楚如何确保遵从所有规则和最佳实践方案。

本电子书中转载的有关“GxP 色谱实验室中的数据可靠性”的文章是六篇 LCGC 同名系列文章的前三篇。本文集由 Newton 和 McDowall 共同撰写，提供了受监管的优良实验室规范 (GLP) 或优良生产规范 (GMP) 色谱实验室确保数据可靠性的实用建议。任何希望确保高质量工作的实验室都可以灵活地运用这些原则。

在第一篇文章中，Newton 和 McDowall 讨论了色谱分析中样品前处理、采集、运输和接收的最佳实践方案。两位作者解释了在自动化方面的投资为何对于避免有风险且容易出错的手动过程至关重要。接下来，Newton 和 McDowall 探讨了数据可靠性的重要组成部分：如何正确设置仪器、运行系统适用性测试样品和采集数据。本系列的第三篇文章，即本电子书的最后一部分\*，重点介绍了控制色谱积分的基本原则，并提供了此类积分的标准操作规程的总清单。

由于 Newton 和 McDowall 为实验室实现数据可靠性奠定了基础，实验室将能做好一切准备，正确地记录其分析以遵守 GLP、GMP 和 GAMP 法规。

\* 本系列的第 IV–VI 篇文章将发表于后续的 LCGC 期刊中。





# 采样与样品前处理

Mark E. Newton 和 R.D. McDowall

数据可靠性是当前制药行业中最热门的话题，其中涉及的许多问题都集中在色谱实验室。色谱分析结果可能会遭到破坏，不合格的结果可能被篡改为合格的结果，因此需要进行控制以确保结果的完整性。本文是六篇系列文章中的第一篇，该系列文章从实践角度讨论了受监管的优良实验室规范 (GLP) 或优良生产规范 (GMP) 色谱实验室中的数据可靠性。本文所述的原则也适用于想要确保高质量工作的实验室。第一篇文章重点介绍样品管理、运输和前处理。

**本**文是六篇系列文章中的第一篇，该系列文章从实践角度讨论了受监管的优良实验室规范 (GLP) 或优良生产规范 (GMP) 色谱实验室中的数据可靠性。此处所述的原则也适用于想要确保高质量工作的实验室，例如满足国际标准化组织 (ISO) 17025 的要求。

此处重点介绍样品管理、运输和前处理。

## 数据可靠性范围的可视化

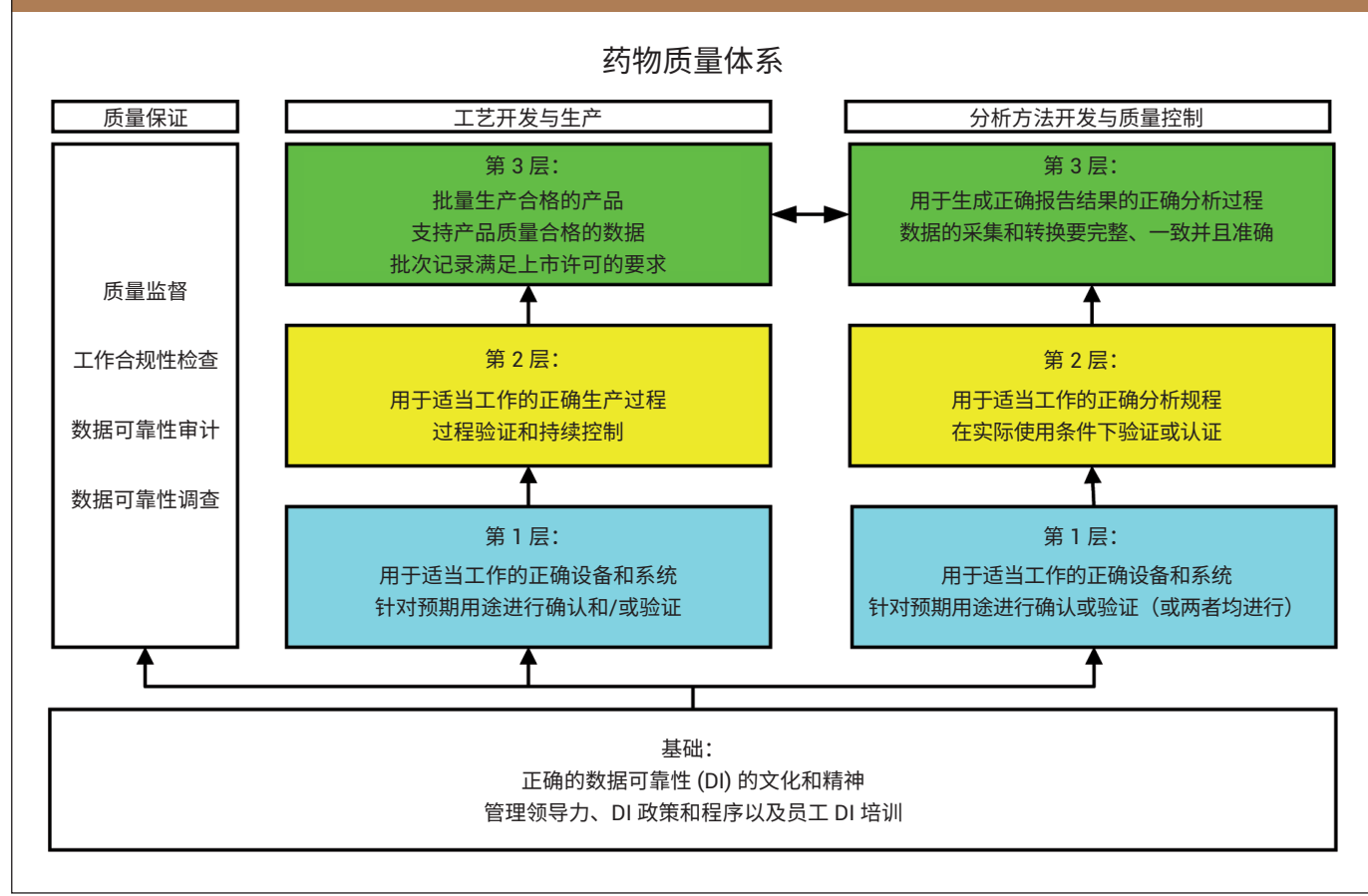
为理解数据可靠性的范围，开发出了一种四层模型。完整的 GMP 模型如图 1 所示 (1)，分析部分在 Spectroscopy 中进行了讨论 (2)。这四层分别是

- 基础层：正确的数据可靠性企业文化和精神
- 第 1 层：用于工作的正确仪器或系统
- 第 2 层：用于工作的正确分析规程
- 第 3 层：用于生成正确报告结果的正确分析过程

本系列的前五篇文章将重点关注第 3 层，而第 VI 篇将讨论基础层。然而，请牢记，要通过第 3 层的工作确保数据可靠性，则其他三层必须到位且正常运行。假设仪器经过确认，并且计算机化系统和分析规程均经过验证。此外，读者了解文档的 ALCOA（可追责性、可辨性、同时性、原始性、准确性）原则，该原则可见世界卫生组织 (WHO) 数据可靠性指南附录 (3)。



图 1：四层数据可靠性模型



## 色谱分析过程

本系列的前五篇文章将专门讨论色谱分析，如**图 2** 所示 (4)。图中可以看到从采样到生成可报告结果的完整色谱分析范围。在该图最上方，显示了分析的七个阶段以及确保数据可靠性所需的关键项。图中还包括：

- 色谱数据系统，包含供审查的审计追踪条目
- 第二人复核的范围，以及
- 构成用于分析的完整数据和原始数据的内容

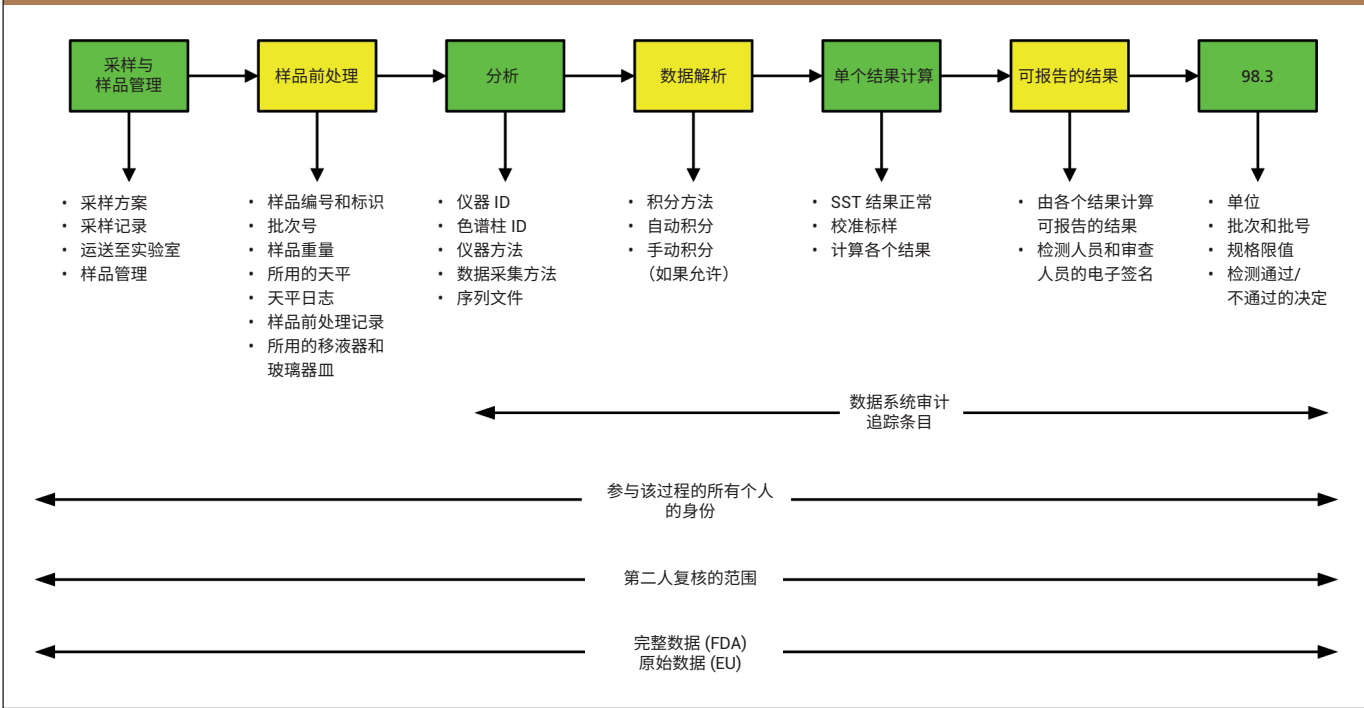
## 数据可靠性文章

本系列六篇文章的范围如**图 3** 所示，详细说明如下：

1. 采样与样品前处理：分析中最重要的两个领域，大多数采用手动操作，且容易被篡改
2. 设置色谱仪与采集数据：如何确保正确设置仪器、如何运行系统适用性测试样品以及如何采集数据
3. 数据积分与解析：如何控制色谱运行的积分和解析



图 2：从采样到可报告结果的色谱分析过程



4. 结果报告：根据分析计算可报告的结果，并对检测过程中无效的超标结果和数据进行处理
5. 第二人复核：审查结果，查看工作是否得到准确执行，确保存在完整的检测记录，并确定工作是否存在不正确或造假的情况
6. 文化、培训与指标：改变组织的行为，开展有关数据可靠性的培训，并对实验室的分析工作进行监测

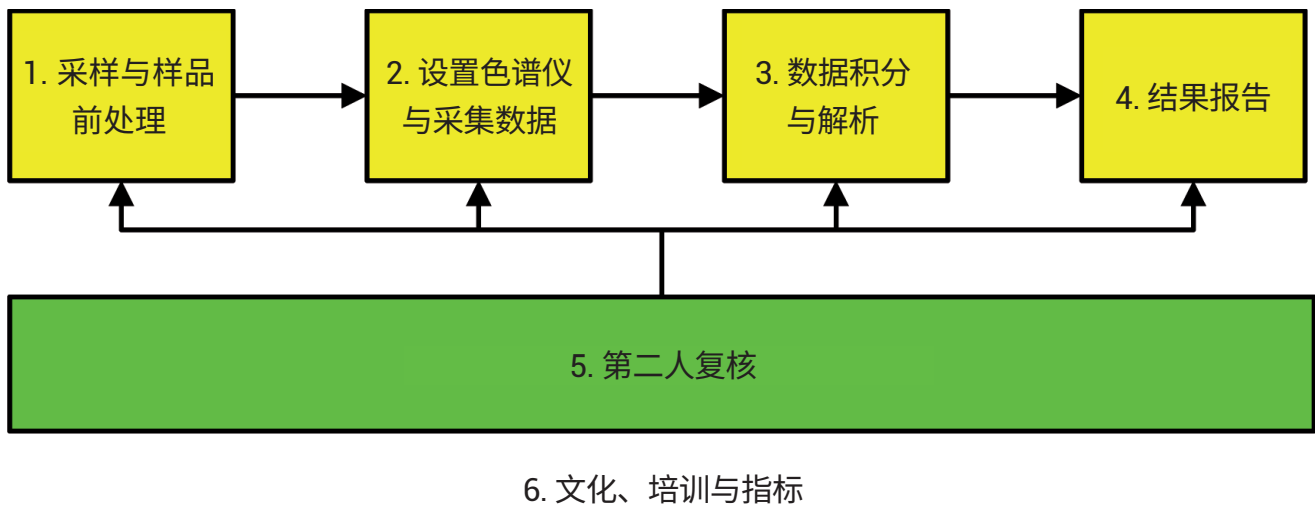
## 与采样及样品前处理相关的数据可靠性问题

分析过程的前两个阶段（图 2），即采样与样品前处理，具有产生数据可靠性问题的所有合适的先决条件。以下是大多数实验室采样与样品前处理过程中常见的问题：

- 人工执行操作（有时与仪器或系统进行交互）
- 涉及文本、数字和标签
- 许多操作步骤在数据输入或标记时未经第二人复核
- 错误可能导致业务决策不当



图 3：有关 GxP 色谱实验室中数据可靠性的文章的范围



采样与样品前处理暗含一个问题：监管机构的任何数据可靠性指南中均不涉及这一主题。然而，如果不控制采样与样品前处理，可能会根据错误信息制定业务决策。

在我们逐步通过这一数据可靠性“雷区”时，需要针对以下问题考虑所有可能的答案：哪些环节可能出错？

### 当前实践：取样

适当的取样和标识对于检测结果值至关重要，这些检测结果值准确地反映了所测试的过程。样品标识错误可来源于多个方面：

- 从实验室信息管理系统 (LIMS)、电子实验室记录本 (ELN) 或实验室执行系统中批量打印识别标签时，可能会出现从工作表中选择了错误的标签并将其贴到样品上的情况

- 从纸质列表（或报告）中读取采样位置时，将位置抄录到不正确的样品容器上
- 样品周围的包装纸标签在运输过程中被搅乱，重新贴到样品上时出现错误

在样品标识遭到破坏后，将会失去数据可靠性，并且将无法可靠地重建数据。

除上述错误外，还应考虑处理这些错误的人员：这些操作并非由了解正确的样品位置和适当的容器或运输系统对于保持样品完整性的重要性的资深分析人员执行。相反，这些错误由参加工作仅几个月的合同人员进行处理，这些合同人员所接受的取样和运输方面的培训非常有限。想象这样一种情况，有八个带有橡皮筋的样品标签在盒子里被搅乱，负责的人员试图准确地贴上标签，而不是报告这种情况并承担遭受纪律处分的风险。由于这些隐藏的因素，实验室可能会遇到一组非典型的结果，并且没有可查明的原因。





一旦样品标识遭到破坏，有时可以通过重新采集该样品进行弥补，但特定时间点的样品则会丢失，因为整个流程已经通过了该流程时间点。

那么，如何能够解决这些潜在的数据可靠性问题？

**优良实践：取样**

从数据可靠性的角度来看，采样过程应设计为能最大程度减少错误数据输入，并能在样品的整个处理过程中始终确保样品标识正确。不应将源数据（原始数据）记录在样品或标签上，并且应避免处理和运输过程中样品信息（包括标识）丢失。

一流的取样过程将样品数据收集在电子系统中，用户可以访问系统查看样品信息（通常通过移动设备）。另一个优势在于，样品标签具有条形码（或射频识别 [RFID]）或字符串，可随时贴到容器上，因为它们在关联到特定样品之后才有意义。

这种方法适用于各种可能的标签材料，并且能够在移动式计算机系统中使用非接触式读取器以电子形式立即收集采样数据。操作人自动记录为登录系统帐户的用户身份，无需手动输入。当采样位置（或其他常规的样品信息）也被编入条形码以进行快速输入时，可最大程度减少人工数据输入，并且该过程所需时间更短。这是一种真正的双赢局面。

**样品运输**

一些样品需要在特定条件下（例如，温度或湿度）及时运输，以确保检测结果的准确度。对于此类样品，必须确保样品按规定运送至检测机构。运输可能是整个过程中的一个薄弱环节，尤其是在第三方参与运输的情况下。在所有样品需要同一温度和湿度的情况下，可能风险较低，但是当多种样品需要不同的湿度和温度时，风险将急剧增加。请记住，检测结果的完整性与这些样品的正确储存和运输有关，而这些操作可能由缺乏相应培训且对于正确储存和及时运输的重要性知之甚少的人完成。



在运输条件至关重要的情况下，自动记录温度以及远程数据采集是一种优选的解决方案。至少应将经过校准的便携式数据记录器与样品一起运输以采集数据，以便提供证据表明样品在接收之前保持在受控环境中。此外，采用可运输的数据记录器可为之后的审查提供实际样品条件的证据。

运输数据可能是理解实验室异常检测结果的关键，这些结果来源于一个看似受控的过程。另外，可审查并分析数据记录器的结果（如动力学平均温度）以验证样品运输和接收过程是否妥当。在数据记录器不可行的情况下，样品稳定性研究可提供证据表明温度偏移不会显著影响特定样品、温度或时间范围的可报告的检测结果。

到达检测机构后，应由实验室分析人员从运输容器中取出重要样品，确认在运送样品时使用了正确的运输容器和条件。如果让送货人员从运输容器中取出样品并将其放入接收储存区域，则有关样品运输条件的信息将会丢失。

### 接收样品

样品接收从样品送达检测机构时开始。最理想的情况是，训练有素的人员立即接收样品，在实验室数据系统或日志中进行记录，并将样品置于正确的储存条件下直至开始检测。现实可能与理想情况相去甚远：繁忙的实验室可能使样品在处理和储存之前等待长达数

小时。

手动输入数据可能再次导致样品位置、样品标识或采样备注出错。此外，样品可能带有相应的源数据（如纸质记录），这些数据必须保留并转换为电子格式或扫描并保留为图像（真实副本）。重要的是，要确保所有纸质记录（包括样品标签上的信息）均得到保留。

一流的接收过程无需接收的分析人员通过键盘进行任何输入操作，而是通过扫描条形码标签或 RFID 标签来识别样品，并且有关样品的备注由检查它们的人员直接输入实验室系统中。遗憾的是，在外部人员参与取样、运输或接收时，难以实施这一稳定可靠的数据处理方法。

### 当前实践：样品前处理

样品前处理存在许多影响检测结果完整性的因素。每次人工干预都是一个数据可靠性风险点，而大多数方法的样品前处理是一系列手动操作，由此形成了一场导致数据可靠性丢失的“完美风暴”。分析人员可能在执行过程中进行细微的改变，从而使结果偏向期望的方向（偏向产品合格），例如：

- 额外增加一点分析物
- 参比标样定容时略低或稍高于容量瓶刻度线
- 记录的样品或参比标样的重量略有不同



在制备用于检测的样品或标样时，这只是一部分可能的风险。由于称重、转移和手动记录数据中的人为错误，这些数据可靠性风险超过了那些已知的风险。

幸运的是，一些样品前处理操作可在之后得到验证：例如，分析人员可查看容量瓶以证实移取了 1 mL 溶液进行稀释或仪器进样。可将重量打印至报告中并保留以供随后验证。另一方面，除非在操作时同步观察，否则无法对溶解于液体中的称重的粉末进行确切验证。

为增加可信度，手动样品前处理需要第二人对操作情况进行观察，但是这种方法通常被认为不具有经济可行性。因此，我们被迫依赖质量文化（缺乏激励或敬畏）信任分析人员代表患者负责任地操作，或者开发自动化（或半自动化）样品前处理方法以消除样品前处理过程中的人工操作。

过去，选择人工操作并信任您的分析人员是实验室的唯一选择。自动化选择有限且昂贵。它很少与其他系统进行数据共享，并且缺乏基本的安全性和完整性功能，如个人用户帐户。因此，除高样品通量以外，几乎没有什么因素能够吸引实验室转向自动化样品前处理。

最终得到的是已处理好的分析物溶液，其能够直接放入自动进样器样品架或进样至色谱系统中。在进样前后保持分析物溶液的正确至关重要。仅仅依靠样品位置是一个有风险的建议，因为掉落的自动进样器可能打乱所有样品位置，并且在创建手动准备列表以将样品位置与相对应的样品相关联时也会发生错误。与前述方法一样，推荐的解决方案是条形码。一些供应商已经开始提供可在样品进样时读取条形码的自动进样器，以确保进样序列的正确性。与上述样品标签类似，分析物溶液的容器可配有唯一的编号或文本序列，在选定使用的容器时将相应编号或文本序列分配给分析物溶液。这种唯一的标识符可记录（通过读取器）在实验室记录中，以供后续审查和故障排除（如果需要）。如果实验室记录为纸质记录，可将小标签一式两份打印，一份粘贴在前处理容器上，另一份贴在纸质记录上。该步骤创建了一种在检测时保持分析物溶液正确的方法，并可用于检测后调查（如有需要）。

## 样品前处理过程自动化

技术方案的时代已经到来。对于大多数分析方法，自动化系统已将自动化样品前处理纳入其中。从数据可靠性的角度来看，这是一场胜利。自动化前处理无需人工稀释和萃取，从而提高了一致性。它为所有操作提供了准确可信的时间戳（可用于在需要进行故障排除），并防止了人工重复操作带来的身体伤害。此外，自动化前处理在无需人工干预的情况下即可生成并记录数据。换句话讲，现在自动化技术除避免身体伤害和提高实验室效率以外，还提供了更出色的数据可靠性。

总而言之，取样是检测过程中容易出现准确性和可靠性丢失的重要环节，并且常常无法重建失败的步骤。这是一个受监管的操作领域，需要采用更好的做法并通过技术来降低将统计相关的样品提供给仪器进行分析时的风险。

## 管理层是否构成问题？

在许多组织中，管理层希望以最低的成本快速修复数据可靠性问题。取样和运输被视为低成本的部分，且关注度最低。这种偏见导致人们很少关注样品管理和样品前处理所涉及的风险（和缓解措施）。问题在于，除非对自动化技术进行投资，否则公司仍将面临高风险且容易出错的手动采样和样品前处理过程，这些过程需要投入更多的精力来审查记录并面临更多监管风险。

## 总结

在本系列六篇文章的第一篇中，我们讨论了取样、运输和用于色谱分析的前处理相关的

数据可靠性问题。一般而言，这些过程采用手动操作和纸质记录，并且不包括在任何数据可靠性指南文件中。它们是数据可靠性的“黑洞”。

到目前为止，我们已经讨论了从样品到已准备好进样至色谱仪的样品瓶这一过程的数据可靠性。在本系列文章的第二篇中，我们将讨论与设置色谱仪和采集数据相关的数据可靠性问题。

## 参考文献

- (1) R.D. McDowall, Ed., *Validation of Chromatography Data Systems: Ensuring Data Integrity, Meeting Business and Regulatory Requirements*, Second Edition (Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2017)
- (2) R.D. McDowall, *Spectroscopy* **31**(4), 14–23 (2016)
- (3) World Health Organization (WHO), *Technical Report Series No.996 Annex 5 Guidance on Good Data and Records Management Practices* (WHO, Geneva, Switzerland, 2016)
- (4) R.D. McDowall, *Data Integrity and Data Governance: Practical Implementation in Regulated Laboratories* (Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2018)

**Mark E. Newton** 是位于美国印第安纳州莱巴嫩的 Heartland QA 的负责人。电子邮件：mark@heartlandQA.com。**R.D. McDowall** 是英国 RD McDowall Limited 的主管。电子邮件：rdmcdowall@btconnect.com

本文最初发表为：*Data Integrity in the GxP Chromatography Laboratory, Part I: Sampling and Sample Preparation*, LCGC, **36**(1), 46–51 (2018)



# 解决法规检查中的思维模式转变 (Paradigm Shift) 问题

直播网络研讨会：

2018 年 2 月 28 日，星期三 · 北美：东部标准时间上午 11:00 | 欧洲：格林威治标准时间下午 4:00 | 印度：印度标准时间晚上 9:30 或观看  
自选网络研讨会，播出于 2018 年 1 月 25 日

注册参加本次免费网络研讨会：[www.chromatographyonline.com/lcgc\\_p/inspection](http://www.chromatographyonline.com/lcgc_p/inspection)

**所有与会者都将免费获得该网络研讨会的摘要！**

## 活动概述：

“FDA 审计”一词会触发很多反应，您可能会感到担忧和恐慌。它还引起了许多问题。哪些因素会触发监管审计？FDA 的审计策略发生了哪些变化，他们关注的重点是什么？哪些系统可能受到检查？除了回答这些问题以外，此次网络研讨会将重点关注确保分析实验室中的数据可靠性。加入我们，跟随拥有近十年监管软件经验的安捷伦软件法规认证专家 Humera Khaja 一探究竟。

## 网络研讨会与会者将了解到：

- FDA 检查发生了哪些变化
- FDA 的检查目标
- 可能受到检查的系统
- 确保分析实验室数据可靠性的建议的机制
- 需要哪些类型的书面证据来证明软件应用系统经过验证

## 与会者

- 实验室管理人员
- 化学家
- 科学家
- 从事接受 FDA 审计的行业的技术专家

## 主讲人



**Humera Khaja**  
软件法规认证  
项目经理  
安捷伦科技公司  
信息学部

## 主持人



**Kate Mosford**  
LCGC 执行编辑

赞助方



主办方



如有问题，请联系 Kristen Moore：  
[kristen.moore@ubm.com](mailto:kristen.moore@ubm.com)





# 设置色谱仪与采集数据

Mark E. Newton 和 R.D. McDowall

正确、完整且准确的数据采集是数据可靠性的重要组成部分。本文介绍了如何将这部分应用于色谱仪和色谱数据系统 (CDS)。在本文中，我们将讨论如何确保正确地设置仪器、运行系统适用性测试样品和采集数据。

关于 CDS 验证的书 (6)。由于在最近发表的一篇文章中讨论了仪器日志，我们在此不再赘述。

**图 1** 展示了本文讨论的内容，并在**表 1** 中进行了展开。

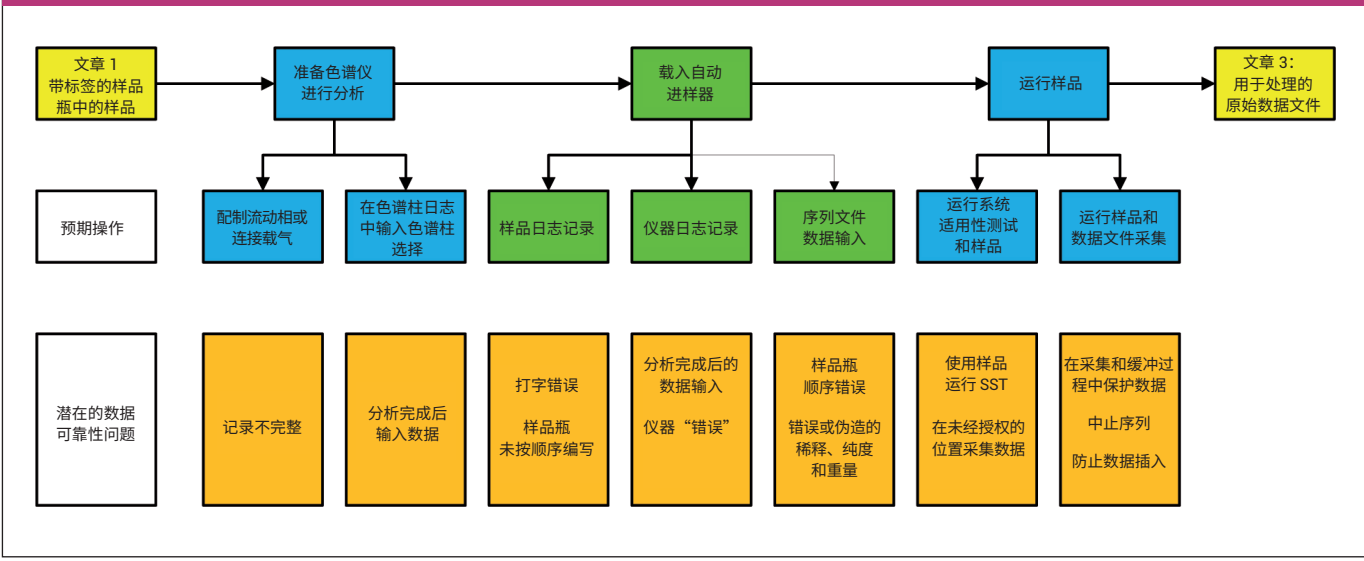
## 管理计算中的因子、重量或其他检测值

色谱分析通常需要输入额外的数据值，这些数据值与色谱值相结合以生成与指标进行比较的数据值。例如，基于色谱进样估计的效价与样品重量和水分结果相结合，以确定无水效价，这是决定产品是否适合放行的量值（指标测试）。一些生物制剂可能使用了效价或换算因子。无论具体细节如何，色谱方法都需要输入其他（外部）值以生成与指标进行比较的结果。

**在**本系列文章的第一篇中 (1)，我们讨论了分析的采样和样品前处理阶段以及准备进行分析的样品瓶。本文将讨论如何确保正确地设置仪器、运行系统适用性测试样品和采集数据。假设色谱仪经过确认，并且色谱数据系统 (CDS) 被配置用于保护电子记录、经过验证并且最好是使用电子签名。不应存在任何共享的用户身份，使得 CDS 中的操作均能够归因于某个人。如需进一步阅读可参考之前有一系列关于受监管实验室的理想 CDS 的文章 (2-5)，和最近出版的一本



图 1：设置色谱仪与采集数据



这些附加的值至关重要，并且直接影响计算结果的准确性；这些数值的任何错误在每次出现时都会导致计算值发生相应的错误。因此，它们必须准确。那么，如何获取这些值？从实验室信息管理系统 (LIMS)（或分析方法）开始查找正确的值，然后将这些值手动输入电子方法中。一些实验室开发了自动化工具，用于从电子实验室记录本 (ELN) 或实验室执行系统 (LES) 中转移这些值。自动转移这些外部值可消除人工抄录错误，但是如果配置和管理不当，其本身也存在可靠性风险：

- 数据值手动输入 ELN 或 LES 中，然后以电子形式转移至色谱方法中，这一操作与将数据值直接输入色谱系统存在相同的人工出错风险，除非 ELN 或 LES 具有一些内置的有效性检查功能或其他降低风

险的措施，能在数据输入时发挥相应作用

- 当接口文件被置于目标目录中以供后续在色谱系统中采集和处理时，该目标目录位置容易被利用以将更改的数据值插入色谱计算。此类篡改可能无法检测到，尤其是在不经常发生的情况下。目标目录中的操作可能缺少审计追踪，并且即使采用了审计追踪，也可能很少被审查。篡改的数据集中的样品重量可能与 ELN 或 LES 系统中的值略有不同，该值将“改善”计算值，使其满足指标要求。分析人员信任导入的数据，因为这些数据通过经验证的接口导入。只有通过比较色谱数据与原始值，才可发现此类篡改行为



表 1：设置色谱仪与采集数据的操作以及它们对数据可靠性的潜在影响

操作	数据可靠性注意事项
准备仪器进行分析	<ul style="list-style-type: none"><li>• 校准注意事项</li><li>• 进样序列及其管理</li><li>• 样品日志</li><li>• 准备流动相和载气</li><li>• 色谱柱选择和管理；色谱柱日志</li></ul>
载入自动进样器	<ul style="list-style-type: none"><li>• 错误的样品标识</li><li>• 样品瓶掉落</li><li>• 错误的进样序列</li><li>• 检测后保留进样序列和溶液以供可能的实验室调查</li></ul>
温度、湿度、光线控制	<ul style="list-style-type: none"><li>• 对可靠性的潜在影响</li><li>• 保留或审查这些控制措施的数据，作为数据集的一部分</li></ul>
采集数据	<ul style="list-style-type: none"><li>• 允许的采集和仪器控制方法更改</li><li>• 数据存储位置</li><li>• 使用的命名规则</li><li>• 中止运行或缩短运行序列</li><li>• 通过后门访问实验室数据服务器</li></ul>

表 2：CDS 与 ELN 或 LES 关于存储计算值的对比

系统稀释和纯度值输入	优点	不足
色谱数据系统 (CDS)	<ul style="list-style-type: none"><li>• 色谱的因子和原始数据保存在一个地方</li><li>• 更易于审查数据以开展调查（如超趋势 [OOT] 或超标 [OOS] 数据）</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 色谱中的因子、重量可能与原始数据源中不一致 — 需要通过审查进行验证</li><li>• 转移的数据可能被篡改并显示为原始数据</li></ul>
电子实验室记录本或实验室执行系统 (ELN 和 LES)	<ul style="list-style-type: none"><li>• 稳定的审计追踪能够记录对因子、重量的任何修改。更出色的接口，用于从单机仪器采集数据值（无需手动输入）</li><li>• 更易于检测和审查数据值的改变</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 原始色谱数据保存在另一个系统中</li><li>• 计算内置在电子方法而非色谱方法中</li></ul>

当实验室使用 ELN 或 LES 系统时，可采用另一种方法进行计算。相比于将这些额外的数据值输入或转移至色谱系统中进行计算，可执行反向操作：将基础色谱数据转移至 ELN 或 LES 中，并在其中执行检测后计算。哪种方法更出色？这可能取决于采用的色谱系统和 ELN 或 LES 系统。一般而言，数据可靠性要求更稳定的审计追踪，非常容易地追踪到原始数据、数值的更改，以及重

新计算。一些 ELN 系统不提供或者其配置不足以提供有关每个操作的审计追踪记录。相反，许多 LES 系统可针对任何值被修改的操作创建审计追踪。不同的色谱系统在计算和因子变化方面的审计追踪方式有所不同。最终决定应为外部因子、重量和检测结果的输入和管理提供最稳定、安全和可检测的环境，如**表 2**所示。



## 混淆数据作为篡改工具

一种故意的数据篡改技术是进行混淆，不同数据堆积在一起，使真实数据难以辨认，以至于审查人员最终放弃并接受该值为真实值。借助色谱系统，通过将多个数据文件发送到单个色谱运行，然后可能手动覆盖某些值，并进行另一轮数据传送，由此轻松实现混淆。所得的审计追踪是更改和时间戳的复杂交织，需要数小时的繁琐挖掘才能理清。考虑到其他限制以及期望在一定时间完成工作，审查人员试图接受他们屏幕上的值并继续其他工作。这样篡改者就赢了。具有清晰的审计追踪并且格式化以便于审查的系统，有助于简化审查过程，并使混淆情况更难发生。不幸的是，一些系统将审计追踪结合在一起，增加了审查的困难。质量审查人员应寻找发生大量更改的检测模式，并深入挖掘数据以验证更改的科学有效性，从而阻止混淆法的使用。

## 系统适用性测试管理

色谱方法具有一系列进样，用于在对照品和样品进样之前验证仪器的适用性。适用性测试失败可作为运行中所有后续标样和样品进样无效的理由；因此，数据审查员必须谨慎对待适用性测试过程，特别是当测试运行及其测试结果被宣布为无效时，例如在没有人干预的情况下，系统适用性样品、标样和

样品被放入自动进样器中进行过夜检测。可能存在两方面问题：

1. 系统适用性样品不满足合格标准
2. 测试结果未通过，分析人员通过篡改适用性结果以使运行无效

测试结果生成后，明智的审查员应查看可能造成失败的潜在数据值，并作为系统适用性审查的一部分。

系统适用性滥用的可能性引发了一个问题：失败时是否需要开展调查并采用纠正措施？这一问题的答案应包含在您的色谱分析规程中。此外，您的规程还应描述何时可以接受进行方法中未指定（计划外）的其他类型进样，例如在开始系统适用性、漂移进样等之前用以验证系统响应是否正确的进样。您的色谱分析规程应回答下列问题：

- 何时能够接受额外（计划外）的进样？
- 如果它们不满足预期，是否需要重复或开展调查？
- 可接受多少次重复进样？何时停止？
- 如何审查计划外进样以确定科学有效性？

在受监管的环境中（设备经过确认，软件和分析方法经过验证，且用户经过培训），每次进样都必须是优良生产规范 (GMP) 记录的一部分。



## 不完整（中止）的运行

在采集数据时，影响测试运行的任意问题都可能导致需要中止运行。但是其中也存在隐含的问题：与系统适用性类似，中止运行可能被用作一种停止色谱系统以防止产生不希望的（超标 [OOS]）测试结果的手段。相比于更改测试结果，中止运行仅仅是为了阻止产生结果值。因此，必须将中止的运行作为计划外事件进行管理，并审查系统中止运行的次数以及中止的运行相关的用户组、人员、方法、仪器和中止原因备注。审查过程中应分析中止运行的趋势。此外，将中止的运行连同后续的检测记录同时包含在内也非常重要，因为这样可以在测试结果放行之前对中止的数据与可接受的数据一起进行审查。对中止运行的管理应包含在您的色谱规程中。

## 其他计划外进样

在某些情况下，可能需要对溶液（如标样或适用性测试溶液）进行额外的进样。对于上述其他溶液，重要的是要指明进行这些进样的合理情况、可接受的进样次数（重新进样）、如何使用结果，并确认进样结果将与所有相关的测试结果一起进行审查，从而确保保留了完整的测试记录。

## 数据输出

在检测满足适用性标准并且采集进样后，必须存储原始进样的结果以供处理和分析计

算。一些实验室所具有的一个问题是，将测试数据转移到“替代”目录中。该步骤难以通过相关数据库系统执行，但是易于通过基于文件的色谱系统完成。例如，包含失败进样的测试运行被置于名为“实习 (test)”的文件夹中，使它们显示为非生产检测结果 (11)。可通过创建所报告的测试结果中引用的测试运行清单的报告，查找序列中缺失的运行（系统为每次运行提供了唯一的标识符），对上述行为进行检测。第二份检测报告可查找存在的具有可疑名称（如“实习 (test)”、“练习 (practice)”或其他值得审查的术语）的文件夹或进样。

为确保数据可靠性，实验室人员必须经过培训以提交每次进样进行数据审查。当拒绝使用数据时，必须记录拒绝的理由，说明从报告值中排除该数据的原因。

## 管理层是否构成问题？

管理层为实验室定下了基调及期望。他们引领着公司的文化。在整个仪器设置与数据采集过程中，管理层必须设定符合色谱分析规程并报告所有生成的数值（无论是否用于计算）的预期。管理层负责确保系统能够在检测过程中保护数据并且系统的配置能采集操作的审计追踪记录，以帮助数据审查员了解发生的实际操作。对于管理层来说，最大程度减少计划外进样并且不将其用于替代对不合格的仪器或方法进行的调查，对于理解失败并防止其再次发生尤其重要。



## 总结

在本系列六篇文章的第二篇中，我们从分析的手动操作部分转向计算机化的起始部分，并讨论了与准备色谱仪进行分析和运行样品相关的数据可靠性问题。

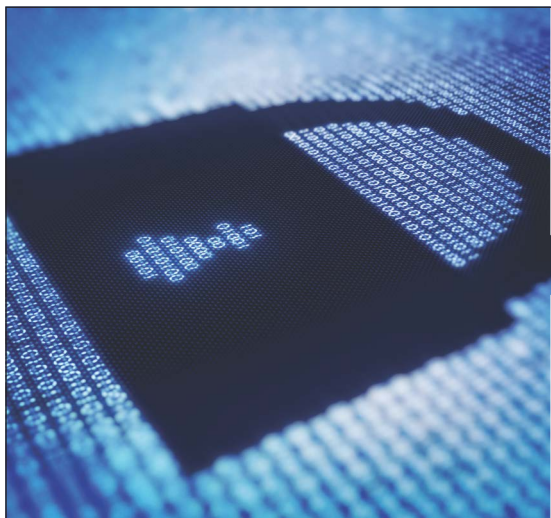
本系列文章的第三篇将重点介绍如何控制色谱文件的积分与解析。

## 参考文献

- (1) M.E. Newton and R.D. McDowall, *LCGC North Am.* **36**(1), 46–51 (2018)
- (2) R.D. McDowall and C. Burgess, *LCGC North Am.* **33**(8), 554–557 (2015)
- (3) R.D. McDowall and C. Burgess, *LCGC North Am.* **33**(10), 782–785 (2015)
- (4) R.D. McDowall and C. Burgess, *LCGC North Am.* **33**(12), 914–917 (2015)
- (5) R.D. McDowall and C. Burgess, *LCGC North Am.* **34**(2), 144–149 (2016)
- (6) R.D. McDowall, *Validation of Chromatography Data Systems*, 2nd Edition (Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2017)
- (7) R.D. McDowall, *Spectroscopy* **32**(12), 8–12, 28 (2017)
- (8) Semler Research Center Private Limited, FDA 无标题函, 2016 年 4 月 <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm495778.htm>
- (9) USV Limited, FDA 警告信, 2014 年 2 月 <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm386678.htm>
- (10) RPG Life Sciences 警告信, 2013 年 5 月 <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2013/ucm355294.htm>
- (11) Hospira SpA 警告信, 2015 年 3 月 <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm440966.htm>

**Mark E. Newton** 是位于美国印第安纳州莱巴嫩的 Heartland QA 的负责人。电子邮件: [mark@heartlandQA.com](mailto:mark@heartlandQA.com)。**R.D. McDowall** 是英国 RD McDowall Limited 的主管。电子邮件: [rdmcdowall@btconnect.com](mailto:rdmcdowall@btconnect.com)

本文最初发表为: *Data Integrity in the GxP Chromatography Laboratory, Part 2: Setting up a Chromatograph and Acquiring Data*, *LCGC*, **36**(4), 270–274 (2018)



## 数据积分与解析

Mark E. Newton 和 R.D. McDowall

积分是色谱分析过程的核心，并且是监管审查的重点。如何控制色谱运行的积分和解析？

**这**是有关法规实验室中的数据可靠性的六篇文章中的第三篇。第一篇文章讨论了采样与样品前处理 (1)，第二篇文章讨论了准备仪器进行分析和采集数据 (2)。现在，最后一篇文章将重点阐述色谱数据文件的积分。**图 1** 展示了本文讨论的范围。

### 积分控制

色谱积分的控制是一项重要的法规要求，最近一部有关色谱数据系统验证的专著中对其进行了讨论 (3)。缺少积分控制已导致了若干美国食品药品监督管理局 (FDA) 发出警告信和 483 观察报告，例如其中一项观

察报告描述了 FDA 调查员在 Leiner Health Products 中发现的问题 (4)：

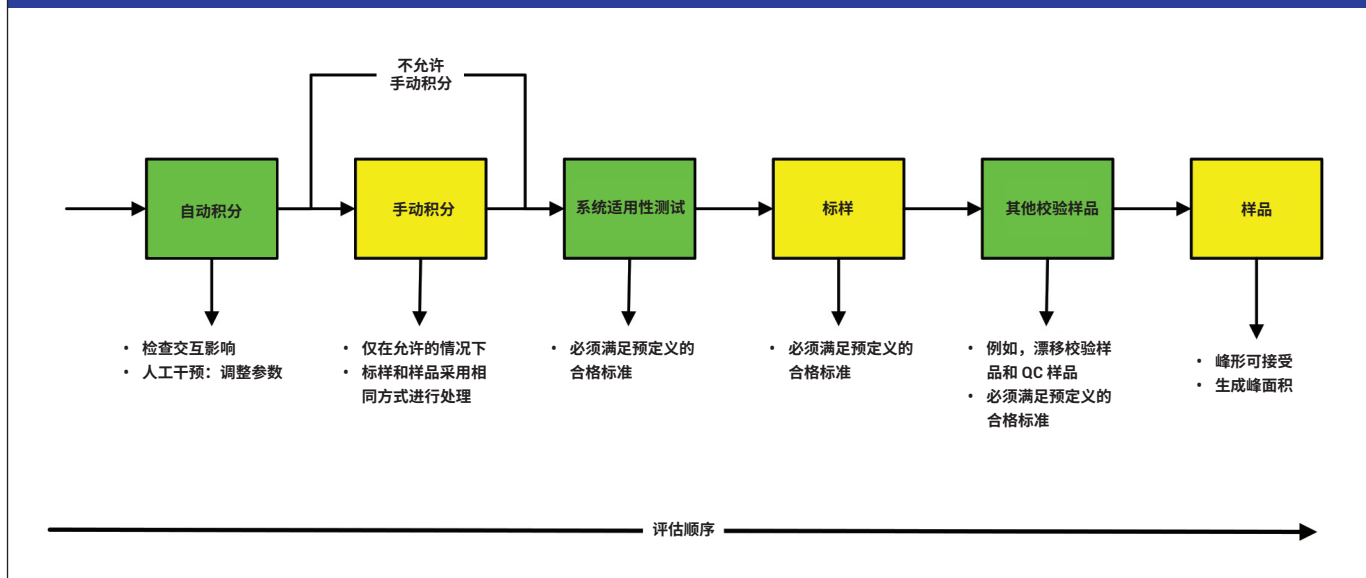
“此外，我们的调查员记录了许多有关数据被大量篡改却未解释为何进行此处理的情况。这些篡改包括改变积分参数或重新标记峰，使得之前分离的峰不会被积分且不会包括在杂质的计算中。”

“没有标准操作规程 (SOP) 描述手动积分的政策、标准做法以及在什么情况下可以手动积分。”

“缺少记录手动积分理由的文档。”

这并非个例。Divi's Laboratories 在 2017 年收到一封警告信 (5)，其中指出“贵公司对多个色谱图重新积分来重新计算不同浓度点；但是，没有保留重新积分所用的参数。”

## 图 1：色谱积分的范围和顺序



监管机构希望看到对积分的控制，特别是对手动积分的控制。然而，我们还需要承认色谱系统本质上是动态的，并且分离情况可能在运行过程中发生改变。因此，在整个运行过程中保持积分一致性有一定的难度。这种情况对于包括许多样品和进样（其中包括复杂的分离或生物分子且峰宽较宽）的长时间整体运行尤其如此。

### 积分控制的基本原则

在详细介绍色谱积分 SOP 之前，我们需要了解实现良好积分的基本原则：

- 了解峰宽和阈值等关键参数如何影响色谱图的积分 (3,6)
- 不要使用默认方法。针对分析规程开发相应积分方法

- 建立稳定可靠的分析规程；色谱数据系统 (CDS) 的目的不是补偿较差的色谱分析 — 良好的积分需要良好的色谱分析
- 所有积分起初必须自动执行
- 色谱分析是一种比较型技术；因此，在整个运行过程中必须采用相同的方式处理标样和样品
- 出于监管方面的考虑，仅在公司的色谱 SOP 或分析规程允许的条件下才能执行手动积分

积分 SOP 将涵盖以上所有要点。然而，不包含手动积分定义。因此，我们提出以下定义：手动重新定位基线，而非人工干预（指改变积分参数）(3)。



## 色谱图积分 SOP

既然已经明确知道了色谱分析规程是法规要求 (7)，接下来让我们把注意力转向此类规程的内容。我们提供了主题和行为期望的总清单。根据您的组织的方法，某些主题可能被转移到培训材料而不是规程中。然而，这些主题应得到解决以确保实施一致性并避免出现“合规导向性测试”。我们将使用前面讨论的术语“人工干预”和“手动积分”来描述人员对色谱图所做的非自动调整 (3,8)。

## 稳定的色谱积分 SOP

有关积分的 SOP 的内容应包括以下几项：

1. 定义：自动积分、人工干预、手动积分、分析、方法、测试、样品、抑制、峰掩盖、处理方法。这些术语是不同人员进行解析所必须明确的许多术语中的一部分。随着用户和实验室场所数量的增加，这一需求变得更加重要
2. 为奠定规程的基础，必须引入一系列基本行为和预期。否则，将无法实现规程的平衡。这些预期必须成为培训的一部分，包括：
  - 对所有进样峰进行自动积分是一种预期。自动积分可降低数据可靠性风险，增加结果的一致性，并显著减少审查色谱图的时间；因此，只有在尚未开发出算法来处理来自所采集样品的色谱图时，才接受人工干预或手动积分
  - 禁用审计追踪或调整计算机系统的时钟是不可接受的
  - 执行任何步骤序列以避免留下审计追踪条目是不可接受的
  - 用户输入的审计追踪原因必须提供充分的细节信息，以使检查员能够重建实验室人员所执行的序列和操作
  - 进样后数据处理将遵循一个既定的顺序：系统适用性和合格标准；参比标样和合格标准；漂移校验或其他校验样品和合格标准；样品和其他溶液。规定的顺序减少了由不合期望的样品结果所引起的排除这个样品数据的倾向

3. 文件和数据命名规则应能描述将被进样至色谱系统中的每类样品的正确标签：适用性、标样、空白、样品、对照样品、漂移校验样品等。分析人员不应该使用非正式的术语，如测试、清洗、进样或检查员在实验室中发现的其他术语(9,10)。在受监管的环境中，每次进样都有明确的目的；因此，每次进样都必须具有标准化名称。命名规则必须使用户能够快速理解其用途。符合命名规则将大大加快数据审查速度 — 在使用规则之后，很容易在样品标识列表中找出非标准名称
4. 确保用于审查和放行的记录完整性的步骤：为避免合规导向性测试，规程必须要求人员将测试时的所有进样包括在内，无论它们是否用于计算可报告的值。文档必须提供针对包含和排除的数据的讨论以及排除那些数据的理由。这些可能的排除数据包括中止的运行、不符合适用性或方法合格标准的运行、排除的重复值或任何溶液（标样、样品、对照品等）的重新进样。此外，完整的记录要求操作透明的行为。例如，在开始运行之前，应将进样标记为标样、样品、清洗等。峰名称应包括在处理方法中。这些操作会创建初始记录，因此进样后所做的更改将创建一个审计追踪条目。分析后标记进样和峰为分析人员误导审查员提供了机会，他们有可能通过标记不需要的进样或峰来隐藏真实内容和意图
5. 管理失败（或中止）运行的流程：人员需要清楚地了解允许停止一系列进样或停止进一步使用它们的条件。此流程包括系统内的文档，或其他提供排除理由的官方文档。必须有一种方法可以在最终审查包中列出所排除的进样，因为在发布可报告的结果之前，必须对所排除的数据的科学有效性进行审查
6. 管理额外进样的流程：在此背景下，额外的进样（如规程中所定义）是指用于色谱分析的任何材料的进样，且这些进样未在书面方法中明确说明。一个典型的示例是进样参比标准溶液（通常是系列标准溶液中的中间浓度），以在开始系统适用性进样之前评估系统的响应。适用性进样在分析方法中有所规定 — 但在分析方法或任何其他参考文献（例如，USP 专论）中未指定适用性测试前的进样



7. 管理对色谱图或计算的手动调整的流程：从积分参数到手动基线、峰重命名、处理计算以及报告结果中所包括的外部因子的所有手动调整必须对审查员保持透明，并作为检测记录的一部分。此外，规程应描述基于风险的手动调整审查。例如，所有手动调整都可能需要拥有丰富检测经验的资深专家（能够科学评估积分值以及修改的计算对分析结果的影响）进行审查

## 审查分析运行

有了前文所述的基本知识作基础，我们将注意力转向分析运行的积分和解析。此处，所有样品都已正确进样，并且色谱分离结果可接受。现在查看单个色谱图，查看积分是否正确：

- 评估的顺序为：系统适用性测试进样、对照品、控制样品、样品。如果这几项中有任何一项不满足合格标准，则停止！
- 在满足检测标准之前，切勿审查任何涉及样品的内容
- 在接受运行之前查看样品结果可能被视为“合规导向性测试”，就像您想要使不喜欢或不想接受的检测无效一样（一旦您这样做）。Fresenius Kabi Oncology 由于此类行为在 2017 年 12 月收到一封警告信 (11)

## 伪造行为 1：峰修整和增强

色谱法是一种比较型技术 — 对已知标样与未知样品的响应进行比较。标样和样品的处理必须一致；否则，吸光度和浓度之间将不存在线性关系（比尔-朗伯定律）。峰处理的一致性自动化积分的一个优势，也是采用自动化积分的众多原因之一。

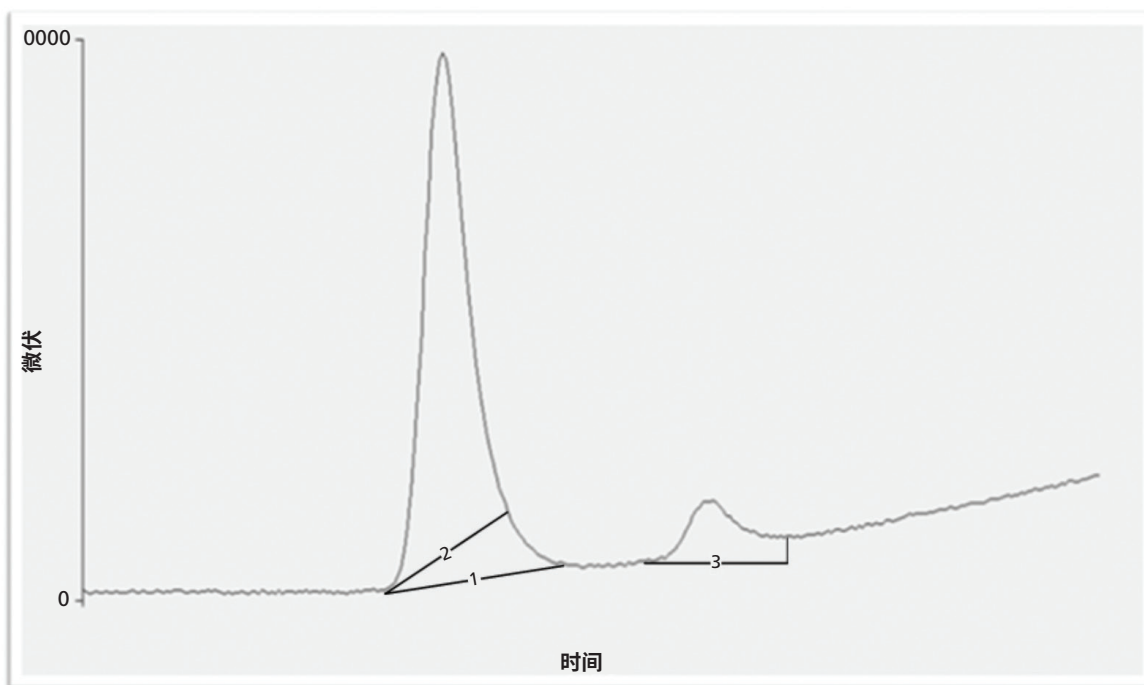
在对色谱图进行积分时，色谱工作者必须了解用于伪造数据的不良积分做法 (3,8)：

- **截取**是一种手动重新定位基线以减小峰面积的技术（见**图 2**中的线 2，其中线 1 是自动的峰定位）。如果对标样执行该操作，将可能增加标样中分析物的量，反之亦然
- **增强**是相反的技术，用于增加标样或样品的峰面积以获得期望的结果（见图 2 中的线 3）

在所有受监管的实验室中，必须避免这两种做法。

对于生物制剂而言，避免使用这些积分方法可能存在难度，因为生物制剂的天然来源使其具有大量的峰且通常峰宽较宽。控制这些产品的第一步是承认它们的技术挑战以及它们的风险，然后投入足够的资源进行方法开发以实现自动化操作。期望花费了 4-8 小时对单次检测中的峰进行手动积分的分析人员保持一致性是一种苛求，尤其是在适当的分析方法开发能够将此任务的时间缩短至一个工时的情况下。Dyson (6) 建议通过其他的方法开发而不是通过色谱处理来解决与方法相关的问题。

## 图 2：峰截取和增强



### 抑制积分

很难想象参与药物生产的所有人都认为抑制峰面积是一个好主意，但是 2017 年发给 Divi's Laboratories 的警告信表明该公司采用了此方法 (5)。未能确保测试规程的科学合理性和适当性，因此也无法确保您的 API 符合既定的质量和/或纯度标准。

我们的调查员观察到，用于对 API 的未知杂质进行高效液相色谱 (HPLC) 分析的软件被配置为允许广泛使用“抑制积分”功能，且没有任何科学理由。

例如，我们的调查员审查了您在 [经编辑的] 释放测试中用于 HPLC 杂质鉴定的积分参数。这些参数表明您的软件在整个分析过程中有四个不同时间段被设置为抑制峰积分。类似地，在 [经编辑的] 杂质释放测试中，您的 HPLC 参数在整个分析过程中有四个不同时间段被设置为抑制积分。



警告您：抑制积分将隐藏用于审查的数据，就像将打印的批次记录置于废物罐中一样。可能存在抑制属于合理的情况，例如，存在溶剂前沿或早期基线不稳定的情况；这些情况将记录在经验证的分析方法中。由于与抑制积分相关的数据可靠性风险，其使用应仅限于您的色谱 SOP（如上）和培训材料中经验证的情况。

首先积分样品

稳定的色谱 SOP 的一个基本要求是最后对样品进行积分和审查。当分析人员被允许首先审查样品结果时，如果发现最终的结果明显不是所期望的结果，则很有可能会发生由此拒绝（或放弃）整个运行的情况。为确保科学有效性，系统适用性样品应作为第一组待处理的进样，并与可接受的标准进行比较。系统适用性测试失败将导致所有后续进样无效 (12)。假设满足适用性标准，则应处理参比标样进样并与可接受的标准进行比较。只有满足所有标准，才能处理其他进样，最后处理样品。最后处理样品确保良好的科学判断推动过程而不是推动测试样品符合法规要求。

关联新样品与之前的标样和适用性进样

尽管在特定时间段内（例如，换班）检测额外的样品和使用一组初始的适用性进样和参比标样作为结果计算的基础是一种常见做法，但是必须考虑这种做法的数据可靠性风险（除非证明该方法在整个时间段内保持准确）：合规导向性测试。如果出现不希望的结果，分析人员可能重新（反复）进样样品溶液，参考初始标样以获得结果，并对提供所需的检测结果的进样进行报告。这种行为可使用自动搜索进行检测，该搜索可查找具有多次进样的测试运行，除非您经常对换班过程中需测试的样品使用短时间运行。因此，应权衡常规使用短时间运行的风险收益。

## 管理层是否构成问题？

除 Leiner Health Products (4) 这个例子（分析人员和主管清楚数据篡改做法）外，大多数实验室因为做法不当和缺乏培训而产生数据可靠性问题。管理层负责制定稳定的色谱规程以及相应的基本政策。这些必须纳入每位分析人员接受的培训中，以确保实践的一致性。监管机构将传讯未能将化学质量控制 (QC) 实验室这一关键领域纳入适当规程中的公司。

除规程和培训之外，管理层必须制定指标以允许科学和质量保证 (QA) 人员监测实验室数据以找出可能有问题的趋势：

- 使用短时间测试运行来检测样品，直至其符合指标要求（即合规导向性测试）
- 每种方法和每个实验室自动积分与手动积分的峰的比例
- 在标样之前对样品进行积分的检测（基于积分日期和时间戳）

诸如此类趋势报告允许通过指出值得以有效方式进行额外调查的趋势来监督常规流程。

每次对进样采取手动积分时都会浪费公司大量的经费。开发自动化积分算法所投入的时间在方法的整个生命周期中能够多倍

收回其成本，以长远眼光来考虑将是一项可靠的投资。除节省时间以外，自动化还能够使不同分析人员之间以及不同运行之间保持一致性。这种方法对从员工到高层的整个实验室来说都是有百利而无一害。

## 总结

在本篇关于受监管的色谱实验室中的数据可靠性文章中，我们已经讨论了色谱图的积分。在当前环境下，为取得成功，一套稳定的色谱积分 SOP 至关重要。投资制定稳定的分析规程（使得自动积分成为标准操作）对节省时间和确保一致性来说是一场重大胜利。另外，必须识别并消除不良的积分做法。

在本系列文章的下一篇中，我们将讨论可报告结果的计算。

## 参考文献

- (1) M.E. Newton and R.D. McDowall, *LCGC North Am.* **36**(1), 46–51 (2018)
- (2) M.E. Newton and R.D. McDowall, *LCGC North Am.* **36**(4), 270–274 (2018)
- (3) R.D. McDowall, *Validation of Chromatography Data Systems: Ensuring Data Integrity, Meeting Business and Regulatory Requirements*, 2nd Edition (Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2017)



- (4) 发给 Leiner Health Laboratories 的 FDA 警告信 (美国食品药品监督管理局, 马里兰州罗克维尔市, 2017 年)
- (5) 2017 年发给 Divi's Laboratories Ltd (Unit II) 的 FDA 警告信, 参见: <https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2017/ucm554576.htm>
- (6) N. Dyson, *Chromatographic Integration Methods*, 2nd Edition (Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 1998)
- (7) 发给 Micro Laboratories 的 WHO 重要通知, 2014 年 5 月, 参见: [http://apps.who.int/prequal/info\\_applicants/NOC/MicroLabs\\_NoC\\_30May2014.pdf](http://apps.who.int/prequal/info_applicants/NOC/MicroLabs_NoC_30May2014.pdf)
- (8) R.D. McDowall, *LCGC Europe* **28**(6), 336–342 (2015)
- (9) 2015 年发给 Apotex Research Pvt Ltd. 的 FDA 警告信, 参见: <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm432709.htm>
- (10) 发给 Fresenius Kabi Oncology 的 FDA 警告信 (WL: 320-13-20), 美国食品药品监督管理局, 马里兰州银泉市 (2013)
- (11) 2017 年发给 Fresenius Kabi Oncology 的 FDA 警告信, 参见: <https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2017/ucm589941.htm>
- (12) *FDA Guidance for Industry Out of Specification Results* (U.S. Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, 2006)

**Mark E. Newton** 是位于美国印第安纳州莱巴嫩的 Heartland QA 的负责人。电子邮件: [mark@heartlandQA.com](mailto:mark@heartlandQA.com)。**R.D. McDowall** 是英国 RD McDowall Limited 的主管。电子邮件: [rdmcdowall@btconnect.com](mailto:rdmcdowall@btconnect.com)

本文最初发表为: *Data Integrity in the GxP Chromatography Laboratory, Part 3: Integration and Interpretation of Data*, *LCGC*, **36**(5), 330–335 (2018)





## 让安捷伦为您执行分析仪器确认

实验室在重点关注降低成本、提高效率和最大程度提高投资回报时，他们需要准备好应对实验室审计和检查过程中关于分析仪器确认 (AIQ) 合规性的基本问题。

安捷伦自动化法规认证引擎专为简化对数据可靠性法规要求的遵循而设计，同时还提供了一种统一的高性价比法规认证方法，该方法不局限于某一特定的仪器制造商或软件。

立即体验安捷伦为您带来的便利！请访问 [www.agilent.com/chem/qualification](http://www.agilent.com/chem/qualification)

