



本期内容：

着眼于自动化：850-DS	1
溶出度工作站软件：现在具有 振动监测功能	2
药典更新	5
VF 一体成型溶出杯	6
FDA 警告函和 483 检查结果	7
安捷伦溶出度交流研究门户	8

着眼于自动化 — 新型 850-DS 溶出度取样工作站



Agilent 850-DS 溶出度取样工作站

安捷伦推出了一种全新的解决方案，可改善您的实验室溶出度测试工作流程。850-DS 溶出度取样工作站能够替代 Agilent 8000 自动进样器、806 和 810 泵以及 808 过滤器更换工作站*，使您专注于溶出活性的研究，将其用于：

- 建立和保存定制的溶出度测试方法
- 精确且可重复地控制取样
- 记录关键仪器数据
- 制备样品，用于后续 UV-Vis 或 HPLC 分析

850-DS 基于我们多年的溶出度测试自动化经验和大量的用户意见反馈，结合了合理的溶出度测试技术与创新的解决方案，能够简化您的整个分析过程。

* Agilent 8000 溶出度取样工作站、806 注射泵、808 过滤器更换工作站和 810 蠕动泵在 2014 年早期仍会有少量供应。对于已经安装的客户，我们将为这些仪器继续提供七年支持。

[第 2 页继续](#)





850-DS 系统可选的过滤器模块采用创新的滤板设计，可容纳 8 个 25 mm 滤膜

要了解有关评估实验室自动化需求的详细信息，请阅读安捷伦科学事务经理 Bryan Crist 发表在 *Dissolution Technologies* (《溶出度技术》) 上的文章 “*Considerations for Automating the Dissolution Test*” (溶出度测试自动化的注意事项)。

www.dissolutiontech.com/DTresour/201305Articles/DT201305_A06.pdf

850-DS 溶出度取样工作站的目标是考虑到溶出方法的差异性并提供灵活的仪器以满足各种实验室需求。为了实现这一目标，该仪器能够处理全部或部分溶媒回补工作、替换样品量并可使用专门设计的 0.2 或 0.45 μm 滤板对样品进行过滤。还可采用各种样品盘配置，包括测试管、HPLC 样品瓶和 96 孔板。850-DS 充分采纳了多年来的意见反馈，使其成为所有溶出度测试的核心。

850-DS 可兼容 Agilent 708-DS、709-DS、BIO-DIS 和往复支架溶出度仪 (用于 USP 1、2、3、5、6 和 7 法)，能够减少分析人员的差异并提高可重现性。要获得在线解决方案，您还可以联用 Cary 60 UV-Vis 分光光度计。该系统具有两个功能——首先作为在线的 UV 溶出度系统，用于实时分析和可选的样品归档；或者对于最终需要 HPLC 分析的样品而言，可作为半自动化解决方案将样品沉积到密封的 HPLC 样品瓶内以便手动转移。850-DS 可使用各种 HPLC 取样盘来支持整个样品盘的转移，而无需转移单独的样品瓶。

可选的过滤器模块采用独有的滤板设计，使用 GE/Whatman® 滤膜，可简化各时间点之间的滤头更换。

850-DS 利用集成式旋转活塞注射泵，能够处理各种溶出介质，包括那些含有表面活性剂的介质。其可变的处理速度和智能化固件能够自动计算样品转移时间，以避免错过或重叠时间点。

除了从安捷伦以前的 8000 溶出度取样工作站沿袭下来许多传统特性以外，850-DS 还具有一些面向未来开发的创新性的全新特征。例如，这款全新的取样工作站能够：

- 将取样间隔缩短至 2 分钟以内
- 基于由管理员控制的用户级别控制用户访问权限
- 将数据导出到 SD 卡或通过 RS232 端口输出到无纸化环境中
- 利用 SD 卡在仪器之间进行方法转换
- 作为方法的组成部分，在每次溶出运行结束时启动定制清洗循环

易于使用的用户界面采用彩色触摸屏和直观的固件，缩短了熟悉 850-DS 所需的时间。安捷伦还提供培训、现场演示和方法转换帮助，以确保所有用户都能快速掌握新仪器。请访问 www.agilent.com/lifesciences/850-DS，查看 850-DS 如何运行。

Agilent 8000 与 850-DS: 有什么区别?

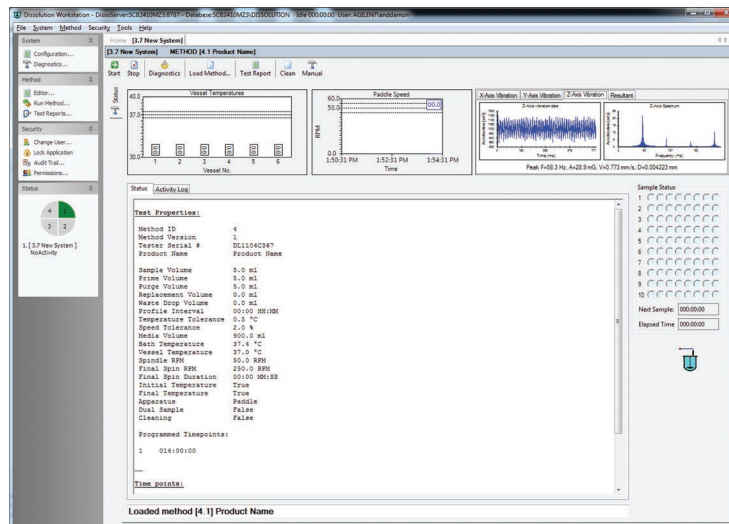


Agilent 850-DS 的模块化设计能够节省宝贵的台面空间

- **更高的取样时间点频率。** 利用旋转活塞注射泵能够将取样间隔缩短至 2 分钟以内，并且具有注射式泵的准确度与蠕动泵的速度。内置的泵还可精确处理表面活性剂（最多含 5% SLS），同时节省宝贵的台面空间
- **所有 850-DS 仪器均将溶媒回补模块作为标准配置。** 对于此前的 8000 系统，溶媒回补模块是单独的选件，而每套 850-DS 都把溶媒回补模块作为其标准配置。专用的溶媒回补端口便于连接溶出杯或容纳新鲜溶媒的外部容器
- **过滤器模块集成在 850-DS 溶出度取样工作站底座中。** 850-DS 采用内置的过滤器模块替代独立的 808 过滤器更换工作站。这一可选附件利用 GE/Whatman 公司的独有滤板在需要自动净化样品时通过 0.2 或 0.45 μm 滤膜对样品进行过滤。作为方法设置的组成部分，850-DS 固件可轻松禁用过滤器模块，而无需重新配置任何外部管路或通讯电缆
- **自动化清洗循环无需任何用户干预。** 8000 清洗系统能有效用于溶出仪运行之间的样品管路清洗。然而，该步骤需要用户将清洗盘放到样品插管下方并启动清洗过程。现在，850-DS 自带清洗口和可变的清洗循环设置，能够自动完成清洗步骤。只需将您经过验证的清洗方法添加至每次运行结束处，即可延长管路和 850-DS 内部组件的使用寿命
- **溶媒回补和 0.2 或 0.45 微米滤膜！** 尽管 8000 系统借助 808 过滤器更换工作站和 0.45 μm 滤膜能够完成溶媒回补，但这些组件无法结合到同一系统内。如今，850-DS 适合同时采用甚至更细的滤膜，为用户提供了更高的方法灵活性和自动化效率
- **灵活的取样模式。** 利用 850-DS，您可以精确取到所需的样品量。可采用最多容纳 14 mL 的样品盘，与 HPLC 样品瓶和微孔板的样品盘相同

溶出度工作站软件 — 现在具有振动监测功能

安捷伦的溶出度工作站软件支持实验室在一个界面上完成所有溶出方法和测试信息的建立、编辑、检索、调取、执行和存档。现在，这一多功能软件身兼更多功能，包括实现更出色的数据整合、跟踪和仪器监控的增强型功能，可有效控制多个溶出系统。



现在, 使用安捷伦溶出度工作站软件能够:

- 在无纸化环境下合并和维护数据, 可选择将信息导出至实验室信息管理系统 (LIMS) 或是 SAP、Crystal Reports 或 Microsoft® Excel® 等商业工具
- 新增自动化系统清理步骤, 每次分析方法运行结束后能自动进行, 有效延长溶出度仪的使用寿命
- 遵循最新的增强型机械认证 (MQ) 指南, 如在每次测试前验证和记录附件的条件
- 使用 280-DS 机械认证系统中的仪器模块 (IM), 通过监测溶出度仪和环境的振动来改进与环境影响相关的故障调查分析

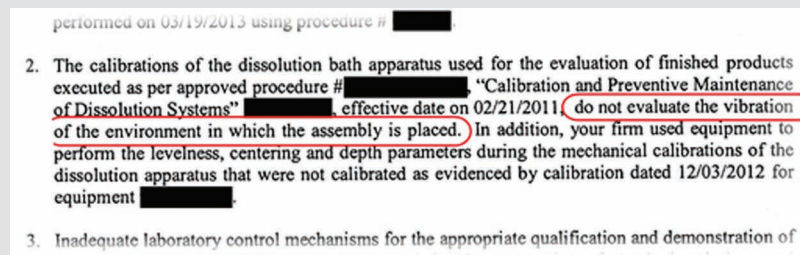
第 5 页继续

您是否需要监测振动? FDA……

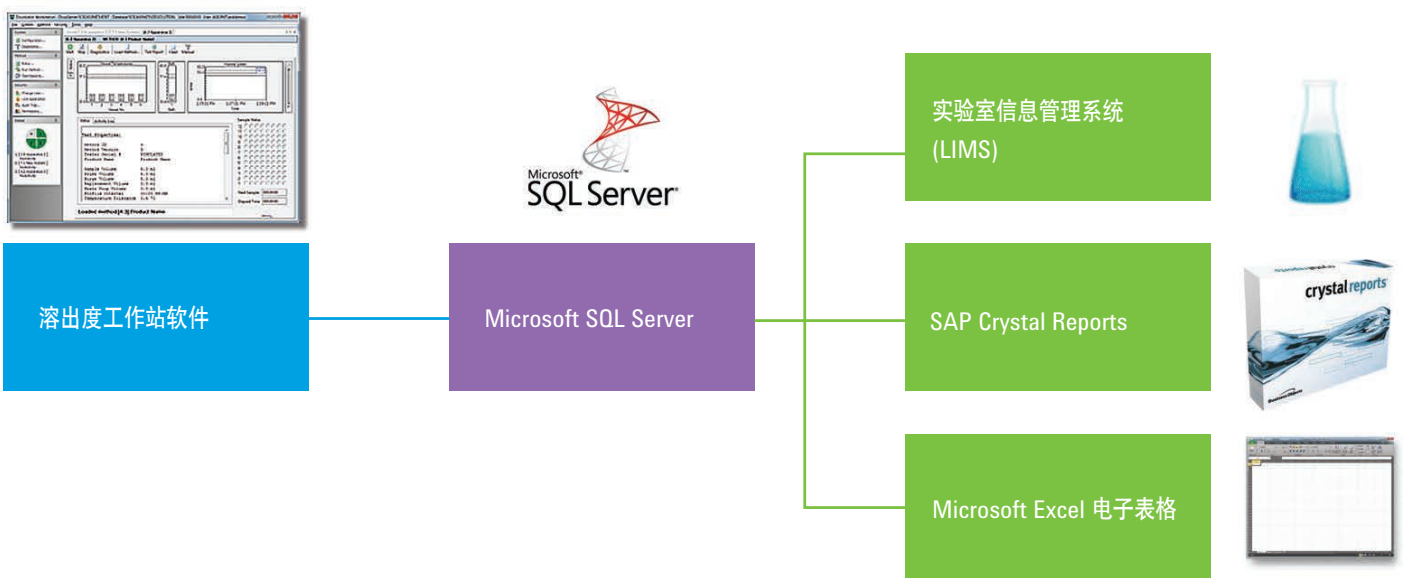
FDA 警告函 — 483 表

FDA 483 表通知公司管理层检查发现的不符合要求的情况。在检查结论处, 将列出 FDA 483 表, 该检查表经过与公司高级管理层讨论。鼓励公司积极回复 FDA 483 表, 制定纠正措施计划, 然后尽快落实纠正措施计划 (www.fda.gov)。

下图显示了最近发给一家著名制药公司的 483 表节选。该表格表明 US FDA 检查员非常重视振动问题, 并确保溶出度测试环境按照增强型机械认证程序的规定考虑到振动现象。



FDA 483 文件示例



根据您的内部平台不同, 溶出度工作站提供多个数据导出选项

溶出度工作站软件 (续)

溶出度工作站软件只需一台电脑即可组织、执行和管理最多四 (4) 台安捷伦溶出度仪的方法和程序。该整合能力可以实现连续的审计追踪, 提供可靠的方法和系统运行的溯源。同时还大幅减少手动整理文档的时间。此外, 该软件还采用安全访问模式, 可通过集成的 Microsoft Windows 安全性软件以及 21 CFR Part 11 环境法规要求的电子签名功能保护您有价值的信息。

独有的 280-DS 仪器模块 (IM) 监测能够提供关于振动的重要信息

安捷伦溶出度工作站软件新增的振动和环境影响监测功能不容小觑, 因为它能提供其它软件无法提供的重要信息。多年来, 大家已知道振动会显著影响溶出结果。监管机构也建议企业或机构监测和控制振动水平, 现在一切都不是问题。行业标准的

缺失也反映了内外部振动对每个产品和环境造成的影响各有不同。基于 x 轴、y 轴和 z 轴的振动基线值, 可持续、实时地监测溶出系统及其周围环境。这一新增功能可用于在研究初期针对特定方法建立内部

容差, 或是作为成熟方法的质量控制的其中一项, 也可通过其来观察磨损度从而避免仪器故障。一旦故障发生, 该功能可迅速解决问题, 使仪器在最短时间内恢复正常运行。



使用 280-DS IM 和溶出度工作站软件监测溶出度测试过程中的振动情况

药典更新



提供者:

Margareth R. C. Marques 和 William Brown——美国药典

为了让您了解 USP 的最新变更, 特邀 USP 的 Margareth Marques 和 Will Brown 提供更新。

注: 这些都是作者的意见和说明, 而不一定代表 USP 官方观点。

为征求公众的意见, 任何 USP 各论或通则章节的所有修订和更新都会在药典论坛 (PF) 上公示 90 天。药典论坛在 www.usppf.com 可免费使用。修订内容每两个月会下载到该站点。该站点允许通过关键词, 以及各论和通则章节的标题进行检索。药典论坛可在线提供从第 28 卷 (2002 年 1 月 - 2 月) 至今的内容。

眼科产品

现行版 USP 中针对眼科产品只有一章内容——<771> 眼用软膏剂。该章节内容已过时, 并且只涉及到眼用软膏剂。此章节内容正在修订, 以讨论适用于眼睛的所有剂型。修订章节内容将加入适用于眼科产品的质量检验, 并将命名为 <771> 眼科产品——质量检验。通则章节 <751> 眼用软膏剂

中的金属颗粒的正文内容已转移到 <771> 颗粒和异物项下, 其内容已更新。因此, 章节 <751> 已被删除。由于这一更改, 眼用软膏剂的所有各论均在进行修订, 删除了对章节 <751> 至包括新版 <771> 在内的其它章节的引用。为替代删除的引用内容, 各论中将会增加一个新的引用内容——其它要求, 可满足 <771> 眼用制剂——质量检验项下的要求。

已制定出新的通则章节, <1771> 眼用制剂——性能检验, 讨论眼科产品的溶出和药物释放。该章节讨论了可能用到的一些仪器和条件。这两章内容, 以及一篇含有更多有关眼用制剂信息的推介文章, 将在 PF 39(5) 上发布。

[第 6 页继续](#)

胶囊剂溶出度测试研讨会

讨论所有类型胶囊剂 (包括膳食补充剂) 溶出度试验各方面内容的一次研讨会, 将于 2014 年 3 月 24-25 日在 USP 总部 (美国马里兰州罗克维尔市) 召开。注册的程序和说明很快会公布。请联系 Margareth Marques 了解更多信息。

片剂分劈

新的通则章节 “<705> 标记为 ‘具有功能性刻痕’ 的片剂质量特性” 已制定。此新的通则章节针对具有 FDA 根据行业指南批准的标签的片剂给出了规范, 片剂刻痕:

命名、标签和评估数据。立即释放和缓释产品中分劈片剂的溶出度试验内容也包括在新的通则章节中。新的章节和一篇解释提议要求的推介文章将发布于 PF 39(4), 2013 年 7 月可在线访问。

VF 一体成型溶出杯 — 介绍具有最佳重现性的优级溶出杯

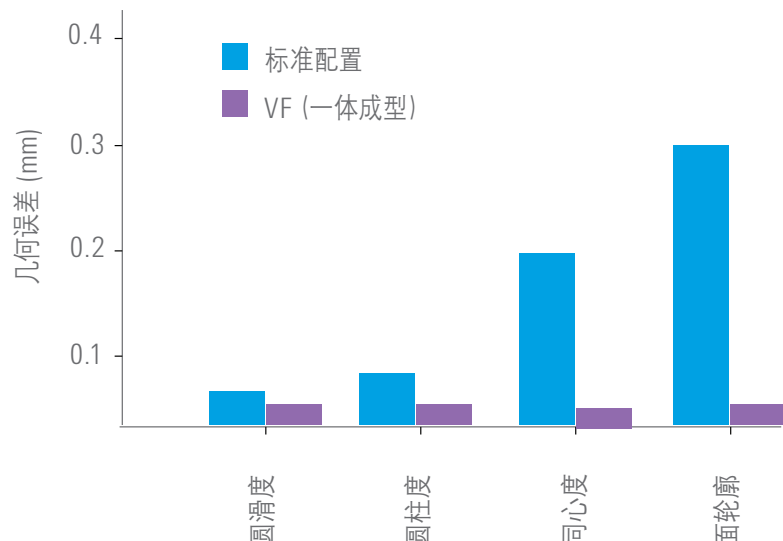
随着整个行业中不断过渡到采用增强型机械认证 (MQ) 程序来获得发展动力, 安捷伦的新型 VF (真空成型) 一体成型溶出杯填补了未使用泼尼松片进行 USP 性能验证测试 (PVT) 所造成的空白。该溶出杯提供适用于 708-DS 溶出度仪的标准及已验证型号的 TruAlign, 以及 7000/7010 设备的传统 EaseAlign 和传统 7025 设备的 TruCenter。已验证型号包括单独的适应性证书 (COC)——增强型 MQ 的要求。这些溶出杯为安捷伦溶出度仪的用户提供了获取优异附件的方法, 不仅能够满足而且还能超出当前的法规要求。

一体成型的溶出杯能够提供高度可靠的溶出杯几何形状, 并在溶出杯的流体力学方面具有更高的一致性。这种一致性将有助于获得更理想的溶出环境并能更好地区别溶出样品。

要了解关于溶出杯制造过程的详细信息, 以及了解替换标准溶出杯是否有利于您的实验室, 请阅读包含相关行业信息的链接和参考文献的技术概述: www.chem.agilent.com/Library/technicaloverviews/Public/5991-2786EN.pdf。







VF 溶出杯仅提供 1 L 的型号



标准溶出杯与 VF 一体成型溶出杯的比较

定义:

-  **圆滑度 (圆度)**
衡量颗粒边角尖锐度的指标。
-  **圆柱度**
用于控制偏离完美圆柱程度的三维几何容差。
-  **面轮廓**
衡量颗粒边角尖锐度的指标。
-  **圆柱度**
用于控制偏离完美圆柱程度的三维几何容差。

关于溶出度仪校准和认证的 FDA 警告函和 483 检查结果

以下为根据 2010 年 1 月发布的 FDA 行业指南 “The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 – Current Good Manufacturing Practice (CGMP)” (《使用溶出度仪 1 和 2 的机械校准 — 现行优良生产规范 (CGMP)》) 对溶出度仪进行认证所得到的实际 FDA 483 检查结果。所有检查结果均可在 FDA 网站的公共领域找到，其中描述了下列内容：

检查结果

FDA 监管事务办公室 (ORA) 是所有现场活动 (包括检查和执行) 的主管办公室。在检查过程中，ORA 调查人员可能会观察到他们视为不符合要求的情况。当调查人员认为检查结果或实际情况表明 FDA 所管制的产品可能违反 FDA 要求时，他们将把这些检查结果列入 FDA 483 表中。

检查主题被划分为几组，以确定检查结果是机械问题、程序问题或未解决问题。在提到具体产品或公司的地方时，文中均以 “X” 代替。

设备认证检查结果 — 机械问题

你公司没有对半自动化溶出度仪进行充分校准。对 “X” 片剂进行溶出度分析所用的溶出度仪缺少机械校准的示例如下：

- 你公司没有验证溶出杯内底部与桨底部之间的距离
- 你公司没有验证溶出度仪上的温度探头是否经过校准并且是否按照预期运行。因此，无法保证你公司能够将溶出介质的温度维持在所需的指标范围内
- 你公司没有验证半自动溶出度仪上的计时装置是否经过校准并且是否按照预期运行。因此，无法保证你公司在样品的溶出度测试过程中能够在所需时间处取到等分样品

我们的调查人员估计溶出杯内底部与转篮底部之间的距离与 USP 指标 (25 mm (± 2 mm)) 存在差异，无法保证在测试之前或测试过程中提供合适的仪器条件。该偏差也经过 QC 主任确认。

设备认证检查结果 — 程序问题

你公司没有对溶出介质进行脱气。脱气步骤对于控制溶出介质中的溶解态气体至关重要，这些溶解态气体会影响溶出度测试结果。请提供不需要脱气的科学依据。

我们还注意到你公司使用标题为 “X” 的控制程序操作半自动溶出度仪。该程序中未包含如何使用半自动溶出度仪的说明。

用于溶出度测试的转篮严重变形，存在明显摆动。质量控制 (QC) 主任认同这一目视检查结果。此外，溶出度测试中所有可用的转篮均经过我们调查人员和 QC 主任的检查，发现存在相同的变形情况。在仪器校准和设置过程中未观察到摆动。

此外，在 “X” 日期修订的 SOP “X” 不充分，原因如下：

- 该 SOP 没有描述如何使用摆动计
- 该 SOP 没有明确不可接受的摆动幅度
- 该 SOP 没有明确转篮和桨的物理缺陷

没有充分校准实验室仪器，例如，溶出度仪[认证]未评估诸如轴的摆幅和轴的同轴度等参数。校准程序不完善，因为其中不含这些参数指标并且缺少 “X” 校准的书面程序。

溶出度仪校准方法 “X” 的程序不需要测试溶出浴的物理属性。该程序在校准过程中没有评价摆动情况。

评估成品时所用的溶出浴装置的校准按照批准流程 #AARQOR3019 “Calibration and Preventive Maintenance of Dissolution Systems” (溶出系统的校准和预防性维护) 4.0 版 (生效日期 2011 年 2 月 21 日) 进行，但在校准过程中没有评估安放组件的环境的振动情况。此外，你公司在溶出度仪机械校准过程中对水平度、同心度和深度参数校准所用的设备没有经过校准，证据显示设备 #103-33-18 的上一次校准是在 2012 年 12 月 3 日。

该程序在校准过程中没有评价摆动情况。

第 8 页继续

对此前承诺的答复

你承诺修订分析表，补充关于溶出介质脱气的说明并验证溶出度分析过程中溶出杯的搅拌桨高度。你的答复不够充分，因为你没有提供文件证明你已经落实了承诺，并且没有解决温度探头或计时装置的校准问题。

参考美国联邦法规的 CGMP 的违反情况

你公司没有建立科学合理且适当的指标、标准、取样计划和测试流程，以确保药品符合特性、强度、质量和纯度的相关标准 [21 C.F.R. § 211.160(b)]。

你公司没有按照既定的书面计划以合适的时间间隔校准仪器、设备、仪表和记录装置。不应使用不符合既定指标的仪器、设备、仪表和记录装置 [21 CFR § 211.160(b)(4)]。

安捷伦溶出度交流：研究门户解决方案

您在科技论文搜索方面花费了多少时间？为帮助您开展研究，我们与科技搜索引擎 PubGet 合作开发了一个功能产品，称作“研究门户 (Research Portal)”。该门户可用于 [安捷伦溶出度交流](#)，使用户可以搜索任何与溶出度相关的主题，并查看来自行业期刊、已出版论文及其它来源的文章。该工具操作非常简单，可帮助您在方便的平台高效管理所有的科研工作。

返回的搜索结果包括文章标题、作者和出版物名称，并包含可查看全文摘要的链接。对于免费的出版物，可下载 PDF 格式文件；对于要求购买的文章，PubGet 则提供付费下载选项。您还可以轻松选择隶属的机构，使用付费订阅获取文章。

您是否对新文章感兴趣？敬请参阅 [溶出度交流主页](#) 上研究门户搜索框正下方的最新出版物提要。

The screenshot displays the 'RESEARCH PORTAL' interface. At the top, it says 'RESEARCH PORTAL' in a dark blue header. Below this, it prompts the user to 'Find the latest dissolution-related publications and journals' with a search input field and a yellow 'SEARCH →' button. Underneath, there is a 'RECENT PUBLICATIONS FEED' section listing three articles:

- Formulation and evaluation of time-controlled triple-concentric mefenamic acid tablets for rheumatoid arthritis.
- Design, in vitro release characterization and pharmacokinetics of novel controlled release pellets containing levodropropizine.
- Development and evaluation of oral osmotic pump of butorphanol tartrate.

安捷伦溶出度交流的研究门户搜索和出版物提要



了解更多信息：

www.agilent.com/lifesciences/dissolution

本文信息如有变更，恕不另行通知。
安捷伦科技 (中国) 有限公司, 2014
2014 年 2 月 15 日, 中国印刷
5991-3841CHCN