

本期内容:

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| • 过渡到增强型机械认证: 模板               | 1 |
| • 溶出度认证时间表/计划                  | 4 |
| • 机械认证指南概述                     | 5 |
| • MQ 文档验证                      | 6 |
| • 安捷伦 Dissolution Exchange     | 6 |
| • 溶出仪认证和 280-DS MQS 更新...您知道吗? | 7 |
| • 安捷伦溶出度法规认证正在进入新阶段...还需要纸吗?   | 8 |

## 过渡到增强型机械认证: 模板

不论使用强的松开展传统的性能验证测试 (PVT), 还是转向增强型机械认证 (MQ), 确保您的溶出仪一切正常才是最重要的。拥有一款对物理参数进行电子测量和记录的工具, 不仅可以加速进程, 还可以消除手工错误。因此, 不管您当前采用什么方法认证您的溶出仪, 我们都希望您能全面了解安捷伦在此过程中为帮助您而提供的工具。从诸如 280-DS 等硬件, 到现场或在线培训课程, 再到协助您过渡用的模板, 我们随时为您提供帮助。

将 USP PVT 过渡到 ASTM 和 FDA 认可的增强型 MQ 程序, 远非仅仅增加一些具有更严格容差的机械参数的测试这么简单。安捷伦创建了如下模板作为指南, 确保您能够了解各项要求的所有详细信息。除了不使用强的松, 在向增强型机械认证过渡的过程中还必须完成下述各项推荐操作, 以确保溶出仪的完整性。

### 1. 溶出组件的验证

**A.** 到货后, 测量/验证溶出杯、转篮、篮轴和搅拌桨的尺寸。按照合格证对组件进行测量和/或验证可“确保组件是适用的!”

**B.** 确保您的分析证书或合格证书 (COA/COC) 中包含采用有适当记录的测量工具、针对 USP <711> 中规定的关键参数对每个序列编号的组件进行测量的值。没有各组件的测量值或者具体序列号参考值的制造合格证书声明无法满足 FDA 或 ASTM MQ 指导原则的要求

第 2 页 (续)



## 2. 至关重要的溶出度标准操作规程 (SOP)

**A. 操作清单** — 针对组件的完整性建立一个持续的评估程序，用于在溶出仪每次使用时或使用之前执行。其中包括如下详细信息：

1. 检查溶出杯、转篮、篮轴和搅拌桨<sup>2</sup>，保证其清洁和正常的工作状态
2. 检查溶出杯的温度，并监测环境中的振动影响
3. 对溶出度分析人员进行程序和机械认证指南培训，以满足相应的法规认证要求

**B. 预防性维护计划** — 根据溶出仪制造商的建议，开发、执行和记录维护程序，并根据使用情况确定维护频率。以 6 或 12 个月为周期，或者根据轴杆的运行时间进行维护

1. 确定是否整台仪器都已评估，检查所有部件是否处于正常工作状态
2. 更换完整性欠佳的部件或组件，避免将来性能出现问题



生锈的不锈钢搅拌桨



受损的 PTFE 涂层搅拌桨



扭曲的不锈钢转篮



卡簧弯曲的篮轴

## 3. 增强的物理参数测量和容差

**A. 参考 ASTM 实施指南2和安捷伦机械认证实施白皮书<sup>3</sup>中有关执行如下这些测量的说明，根据容差准则验证下列测量值**

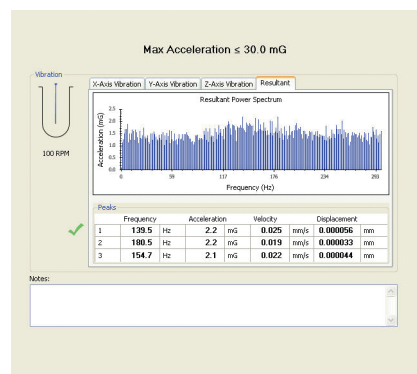
1. 转篮/搅拌桨深度： $25 \pm 2$  mm
2. 转速：设定转速的  $\pm 2\%$  或设定转速的  $\pm 2$  RPM 范围内（取其较大者）
3. 轴杆摆动幅度：总幅度  $\leq 1.0$  mm
4. 轴杆垂直度：偏离垂线  $\leq 0.5^\circ$
5. 转篮摆动幅度：总幅度  $\leq 1.0$  mm
6. 溶出杯-轴杆中心对齐：偏离中心线  $\leq 1.0$  mm
7. 溶出杯垂直度：各点处偏离垂线  $\leq 1.0^\circ$

**B. 确保测量位置符合增强型机械认证程序的要求：**

1. 轴杆摆动幅度：除转篮摆动幅度外，还需验证搅拌桨和篮轴的摆动幅度测量值
2. 溶出杯垂直度：在溶出杯壁上相隔  $90^\circ$  的两个位置分别进行测量



采用 280-DS 机械认证系统进行溶出杯测量



采用 280-DS 机械认证系统进行振动监测

3. 轴杆垂直度：证实每个轴杆在相隔 90° 的两个位置上均垂直
4. 在两个位置处进行溶出杯-轴杆中心对齐 — 一个接近溶出杯顶端，但低于杯沿，另一个在恰好高于溶出杯底的位置

#### 4. 重要误差来源的控制

##### A. 溶出杯质量

1. 选择并安装高品质溶出杯，可以避免由于溶出杯不合格导致的溶出度结果差异
2. 推荐在所有运行的溶出杯位置使用同一供应商的溶出杯
3. 检查 COA/COC，选择符合 USP 容差要求的差异最小的溶出杯。如可能，应考虑使用一体成型溶出杯，最大程度地减少差异
4. 持续监测和记录溶出杯出现划痕、裂痕和残留物积聚的状况

##### B. 振动

1. 将溶出仪放在没有振动源的环境中。虽然 USP/FDA/ICH/FIP 没有提供振动容差标准，但它会显著影响溶出测试结果
2. 获取基线振动测量值并定期检查以监测其随时间发生的变化，确保环境振动强度保持在适当水平

##### C. 溶解气体

1. 规定、确认和控制溶出介质的脱气过程，以消除测定差异。对于任何存在干扰试验的溶解气体的情况，应将此步骤添加到测试 SOP 中
2. 缓缓将脱气介质注满溶出杯并尽快开始测试，以免气体再次溶入介质

#### 参考文献

1. E 2503-07 Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus; ASTM International; April 2007.
2. Implementation Guidance for American Society for Testing and Materials (ASTM) E 2503-07 "Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus." The Open Drug Delivery Journal, 2010, Volume 4.
3. 安捷伦白皮书：Proper Implementation of Enhanced Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 (《正确实施 1 型和 2 型溶出度仪的增强型机械校正》，Boda 和 Crist，安捷伦科技公司，2012 年 5 月。

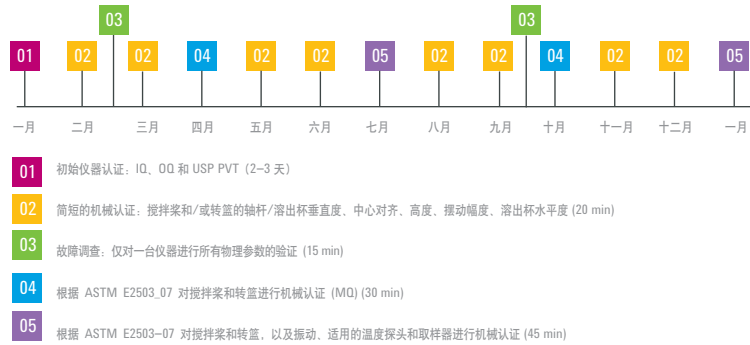
## 溶出度认证时间表/计划

溶出仪的物理参数验证必须在进行测试之前进行，并且它可作为定期性能认证测试的一部分。实施增强型机械认证 (MQ) 的一个优势就是能够节省时间。从用户的角度看，这些机械认证测试可以在明显更少的时间内完成，使他们可以更频繁地开展此类认证。一旦该程序充分融入您的实验室日常工作，将大大减少您的停机时间和日程安排问题。相比过去的强的松测试分析，时间可以节省数小时，甚至数天。

下面我们来探讨一下更高的分析效率和更少的仪器停机时间是如何实现的。我们将考查如何将一些间歇性的程序和监测插入日常的溶出设备保养和维护中，以防止可预见问题的发生，并帮助后期进行的故障调查。

下面展示的时间表提供了如何在传统认证之间加入周期性评估的一个实例（每天、每周、每月或每季度），可以减少您溶出仪出问题的可能性。鉴于 Agilent 280-DS 机械认证系统 (MQS) 可减少测试时间的能力及其软件的趋势预测特征，它已被用于阐明该理念。通过日常测试和趋势分析，实验室可以在某个参数超标之前发现问题。例如，稳定的与日俱增的搅拌桨摆动测量值使我们可以出现超标 (OOS) 结果之前校正仪器。

例举的时间表包含最初认证期间执行的 IQ/OQ/PQ（其中 PQ = USP PVT）。虽然如果全面执行了机械认证，就不再需要执行 PVT，但在仪器初装期间，



建议的认证时间表

某些溶出实验室仍将它作为混合方法的一部分，连同机械认证一起使用。在接下来的 12 个月中，我们使用一些更简短的程序来持续监控仪器性能并确保其完整性：

- **初始:** IQ/OQ/PQ
- **每天（或者使用时）:** 按照 ASTM E2503-07 或 FDA DPA-LQP.002 准则检查附件。仅在短短几分钟内即可完成任何物理参数的检查验证
- **每月:** 简化的物理测量；采用 280-DS MQS 对搅拌桨、篮轴和转篮的摆动幅度，以及溶出杯水平度进行测量，对搅拌桨和转篮两者的评估仅需约 20 min
- **每季度:** 根据 ASTM E2503-07 或 FDA DPA-LQP.002，使用机械认证程序完成全部物理参数的验证；按照 USP 仪器规范使用 280-DS MQS 进行评估约需要 15-20 min
- **每半年:** 根据 ASTM E2503-07 或 FDA DPA-LQP.002，使用 MQ 程序完成全部物理参数的验证；还包括振动测量和温度探头的再验证；如果适用，还需对自动取样装置进行检查和再验证（如体积准确度）；按照 USP 仪器规范进行操

作，该过程大约需要 15-20 min，温度和振动评估另需要 20 min

- **每年:** 由制造商执行半年一次的程序和预防性维护 (PM)
- **间歇性检查:** 在出现无法解释的问题时，为探查已安装仪器的故障，应对关键物理参数进行再验证；使用 280-DS 进行仪器数据趋势检查，整个测量周期大概需要 15 min。另外，每当有新仪器放上实验台，环境状况都要重新进行评估，以确保水平度和振动参数没有改变

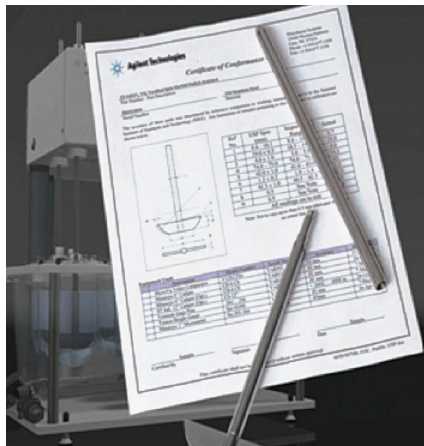
机械认证程序可用于建立稳定且时间非常易于管理的评估计划。当联合使用 280-DS MQS 和软件的数据趋势预测功能时，我们可以主动处理存在的问题，故障调查也将得到明显改进。这里是您如何去安排您溶出认证的一个实例。

## 机械认证指南概述

许多溶出实验室犹豫更改其认证程序的原因之一是没有领会全球各类监管机构的精神。下表提供了这些机构的指南概述。

| 机构                | 表述（摘录）   |
|-------------------|--|
| 国际协调会议 (ICH)      | <p>“一种相应严格的机械校准方法正确执行时，应按照国家联邦法规第 21 条 211.160(b)(4) 款的规定，满足用于溶出仪校准的现行药品生产质量管理规范 (CGMP) 的要求。”</p> <p>参考文献：International Conference on Harmonisation ICH Guideline Q4B Annex 7 (R2) For Evaluation and Recommendation of Pharmacopeial Texts for Use in the ICH Regions on Dissolution Test – General Chapter; European Medicines Agency, September 2010</p>  |
| 国际药学联合会 (FIP)     | <p>“…FIP 溶出/药物释放 SIG 推荐，一台溶出测试仪器认证的执行应遵循 FDA（草案）准则中规定的校准要求。假如需要其它的系统性能信息，可以采用美国药典参比标准片剂或者已建立的内部参比产品进行相关性能验证试验。这时不推荐对特定性能验证测试片剂的使用再有任何严格的要求。”</p> <p>参考文献：FIP Position Paper on Qualification of Paddle and Basket Dissolution Apparatus</p>  |
| 美国食品药品监督管理局 (FDA) | <p>“本指南建议，可将增强型 MC 程序（例如本指导原则推荐的这个程序）作为当前 USP 通则 &lt;711&gt; 溶出度章节中所述 1 型和 2 型溶出度仪的仪器适用性程序的替代选择。不管是使用增强型 MC 程序，还是使用仪器适用性程序，指南还建议采取适当措施来控制以下溶出度测试中的重要变异源：溶解性气体、振动和溶出杯的尺寸。”</p> <p>参考文献：FDA Guidance for Industry: The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 – Current Good Manufacturing Practice (CGMP); FDA Guidance for Industry: The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 – Current Good Manufacturing Practice (CGMP)</p> |
| 美国药典 (USP)        | <p>“分析仪器认证 (AIQ) 被广泛认可，它包括安装认证 (IQ)、操作认证 (OQ) 和性能认证 (PQ)。对于溶出仪的装配，本指南中的机械校准步骤应满足 OQ 和部分 IQ 的规定。性能验证测试 (PVT) 可以满足 PQ，这要有 USP 官方提供的 USP 强的松参比标准片剂的支持。”</p> <p>参考文献：USP Dissolution Toolkit Procedures for Mechanical Calibration and Performance Verification Test Apparatus 1 and Apparatus 2 Version 2.0 March 22, 2010</p>  |
| 世界卫生组织 (WHO)      | <p>“使用适当的机械程序或参比片剂定期验证仪器设备的性能。”</p> <p>“例如，使用国际标准程序 ASTM 2503-07 中描述的机械过程，或者采用如那些来自美国药典委员会的参比片剂，每 6-12 个月对各系统校验一次。”</p> <p>参考文献：5.5 Dissolution Test for Solid Oral Dosage Forms, Revised Draft Proposal; World Health Organization, July 2012</p>   |

## MQ 文档验证



搅拌桨的合格证书。

已验证。已认证。当提到溶出杯、转篮、篮杆和搅拌桨时，这些术语意味着什么？

从性能验证测试 (PVT) 过渡到机械认证 (MQ) 的部分要求是在到货后检查溶出杯、转篮、篮轴和搅拌桨的尺寸。当前，大多数制造商为这些部件提供序列号标识。

您有三种选择验证这些尺寸：

1. 如果您的实验室能进行这些测量，您可以自己进行，只要对于认可标准（按照 FDA 准则），这些工具在任何可能的情况下都是 NIST 可追溯的
2. 可将这些部件送到某外部机构进行验证
3. 可使用分析证书 (COA) 或符合性证书 (COC) 证明这些尺寸

应该丢弃任何规格不符的部件。这种验证不应只在仪器初始安装时进行，也应在任何上述部件更换后进行。了解 COA 或 COC 的内涵非常重要。每个单独的部件必须经过严格的实际尺寸测量并记录。这些尺寸值必须符合列于 USP 通则 <711> 溶出度中的规格要求。对于每个序列编号的部件，应记录其每个实测参数的具体测量值。请注意，许多经认证的证书不足以

提供满足 USP 要求的文件——您需要对每个配件进行实际测量。

安捷伦已经大大增加了 MQ 的应用。因此对已验证部件的需求也相应增加。安捷伦所有的搅拌桨和篮轴都包括特定于单个配件的一份 COA。该证书确保轴杆符合规格要求，您也可以提供该文件来证明这一点。如需订购，请访问

<http://www.chem.agilent.com/store/>

## Dissolution Exchange: 学习、解决问题、讨论

安捷伦已经建立了 Dissolution Exchange，这是一个创新、互动的溶出度交流平台，可供您学习有关溶出度的知识技巧、解决实验室难题，以及讨论与溶出度行业有关的话题。

该站点拥有：

- 1 对 1 的溶出度测试培训，这是一个免费、综合、自定进度的溶出度课程

- 网络研讨会和教育研讨会
- 业界专家和安捷伦溶出度专家的讲座视频
- 白皮书、计算器、海报及其它更多资源
- 溶出度讨论组论坛和在线会议

请加入我们的交流。请看一看，这正是—一个为您而设计的社区！

<http://dissolution.chem.agilent.com/cn>



安捷伦 Dissolution Exchange

## 溶出仪认证和 280-DS MQS 更新…您知道吗？



280-DS 机械认证系统

随着采纳机械认证 (MQ) 的趋势在全世界逐渐形成，280-DS 机械认证系统 (MQS) 的发布正是时候。从一开始，当全世界的用户将 280-DS MQS 应用到他们周期性和例行的溶出测试中时，它就赢得了诸多赞扬。这一创新性的工具缓解了有关溶出仪认证的一些最紧迫的问题——详情请见下面的问答部分：

### **280-DS 是一款了不起的装置…几乎不可思议。它很难使用吗？学习该软件的使用并将其融入我们实验室需要进行多少培训？**

并非不可思议——但 280-DS 溶出杯模块实施的非手动测量的确使它非常了不起。280-DS MQS 的使用非常简单，因为它只要求用户能够正确安放该模块，然后通过更明晰的软件界面自动运行。由于测量装置非手工操作的设计大大降低了分析人员间和测试间的差异性，从而提高了物理参数测量结果的可靠性和重现性。

虽然有操作手册和详细的软件设置说明供参考，但软件用户友好的界面和有限的系统部件可使您仅需极少的培训，即可很快进行操作。

### **我们实验室有不同生产商的溶出仪。**

#### **280-DS 是否只能用于安捷伦溶出仪？**

不是。280-DS MQS 可以与任何设计用于 USP 1、2、5 和 6 法溶出度分析的开放驱动式溶出仪联用。一般说来，每套装置（如搅拌桨或转篮）重新认证的总时间不会超过 20 min。安捷伦各型号溶出仪，以及以前的 VanKel 和瓦里安仪器均可与 PC 连接，实现更高的测试效率。需要时，这种连接优势可以采用软件控制轴杆的旋转。这些参数包括 RPM、摆动和振动。

#### **除了定期认证（每 6 个月进行一次）以外，280-DS MQS 如何提高我实验室的效率？**

物理参数的验证（不管是采用 MQ 还是 USP PVT）是使用 280-DS MQS 的最大优势。当进行常规溶出测试时，可能会发生不明原因的故障，需要进行一定程度的调查。通常，我们可能很难找到故障的根本原因，这会导致数天甚至数周时间浪费于数据审查。

在这种情况下，280-DS MQS 就成为一个至关重要的工具，它能有效地：

- 在约几分钟内验证仪器状况
- 为溶出仪提供历史资料和机械数据变化趋势分析
- 通过准确定位或者排除与仪器有关的问题促进故障调查

### **振动的技术指标/容差尚未标准化、发布和/或强制执行。我为什么要关注该项测量？**

假如您的溶出度结果对您很重要，振动的影响就不能忽视。虽然它还没有一致的规范指标，但这项参数对您最终的溶出度结果影响巨大。280-DS 仪器模块会在 X、Y 和 Z-轴方向测量振动并展示得到的频谱。结合该软件的趋势分析能力，可利用该信息获得有价值的基线，并随时间推移监测振动，这样就能在故障发生前发现问题。

多年以来，成千上万的溶出仪认证（IQ、OQ、PQ 和 MQ）都采用安捷伦久经考验的纸质协议进行。为了不断努力改进这项服务，我们推出了采用安捷伦专利的自动化法规认证引擎 (ACE) 的溶出度服务。在无纸化环境中，使用了 ACE 的该企业版服务简化了程序，同时确保了合规性。

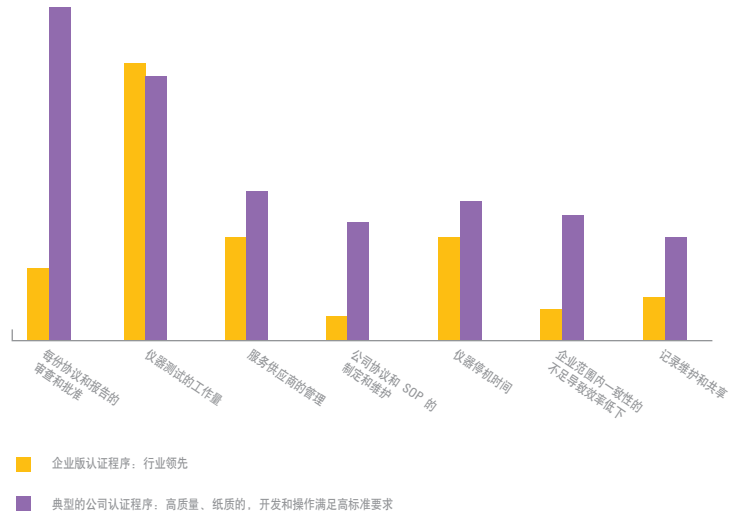
关键的 ACE 优势：

- 特征驱动式软件去除了不必要的工作，并使数据审查减到最少
- 采用电子签名方式记录事件和内部审查的日期和时间
- 提供安全的数据电子副本——无需更多的纸质存档

## 安捷伦溶出度法规认证正在进入新阶段...还需要纸吗?

ACE 是围绕着与分析仪器认证 <1058> 有关的 USP 通则设计的, 符合所有关于电子数据存储的现行规定。完整的审计和溯源功能内置于该全自动软件中, 为您提供了一个实际上无需审计的无忧解决方案。每项任务步进式的引导, 确保遵守了协议上的各项内容。这就提高了您在不同技术、实验室和位置之间所有常用实验室仪器的一致性。

使用 ACE 可使您的实验室有机会对不同产品采用标准化的单一的服务商。如需更多信息, 请联系安捷伦客户服务中心, 了解如何在简化您设备认证过程的同时节省时间和资源。



在不损失完整性的情况下, 企业版显著降低了法规认证的成本

### 溶出仪认证...续

**我们现有的认证程序好像也不错...“如果没坏, 就无需修理,” 对吗?**

任何建立完善的程序似乎都够用并且很难改变。然而, 当改进的机会到来时, 稍费时间进行考查非常值得。除了能显而易见地提高实验效率, 280-DS MQS 还提供了更高层面的法规认证, 并能对溶出仪认证程序进行追溯。280-DS MQS 遵循联邦

法规第 21 章第 11 款的规定, 还具有安全电子记录能力, 能清晰存储以前的全部测试和系统修改, 方便了检索。这就为仪器性能、配件改变、用户详情和相关仪器证书的历史数据创建了一个无纸化的环境。最重要的是, 我们可以利用 280-DS MQS 的趋势分析能力, 在超出性能指标之前, 预测某装置或位置可能出现的问题。例

如, 假如在过去几个周期的评估中, 桨杆的摆动持续增强, 那么在它导致测量值超出容差, 以及随后可能的实验室调查之前, 我们可以重新调整或修复它。

有关 280-DS 的更多信息, 请访问

[www.agilent.com/lifesciences/280-DS](http://www.agilent.com/lifesciences/280-DS)



更多信息, 请访问

[www.agilent.com/lifesciences/dissolution](http://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 7 月 15 日, 中国印刷

5991-4960CHCN