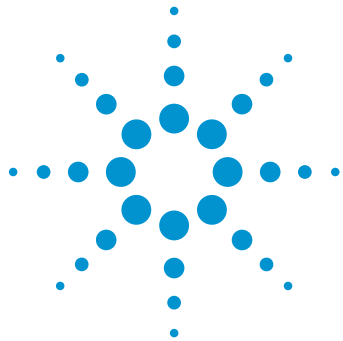




用于第 1 法（篮法）和第 2 法（桨法）溶出度仪的 Agilent 280-DS 机械验证系统

一套界面友好的系统，配备为满足 21 CFR Part 11 法规认证要求而构建的软件

技术概述

作者

Vinayak A.K 和 Dan Spisak
安捷伦科技公司

前言

关于第 1 法和第 2 法溶出度仪的周期性校验流程的争论由来已久。美国药典 (USP) 建议使用泼尼松药片进行性能认证测试 (PVT)，而美国食品药品监督管理局 (FDA) 则支持增强型机械验证 (eMQ) 体系，后者引用 FDA 和 ASTM eMQ 流程¹。FDA 建议执行增强型 MQ 以作为替代 PVT 的方案^{2,3}。密切监测溶出系统可显著改善溶出结果的质量，因此对每种流程均是需要的。最新报告显示，纯机械选件受到越来越多的关注，越来越多的实验室换用了 eMQ⁴。FDA 指南在 2010 年 1 月指定 eMQ 作为官方替代方案，因此该流程已成为了周期性校验的主流方法。尽管无需采用泼尼松进行化学测试，但使用多种手动工具测量第 1 法和第 2 法溶出度仪的物理参数仍然是非常耗时的流程。另外，在溶出杯中向下放时，读取较小类比标尺的能力可能会导致对测量结果的错误解读。



Agilent Technologies

Agilent 280-DS 机械验证系统 (MQS) 在执行 MQ 时能够克服许多传统的问题。它包括界面友好的硬件和软件，专为满足 21 CFR Part 11 法规认证要求而设计。这款系统能够在受监管的环境中快速、准确地测量物理参数。280-DS MQS 采用先进的光学传感技术设计，使这款系统非常准确而精密，可实现实时测量和通信。直观的 Agilent 280-DS 工作站软件可指导用户逐步地通过对每个方法参数的设置，这些参数可根据用户的具体要求进行定制。这款软件专为满足 21-CFR-Part 11 的严格指导原则设计，可确保数据完整性和安全性，这对于当前的 GMP 环境至关重要。

设计

280-DS MQS 包括两个主要模块，溶出杯模块 (VM) 和仪器模块 (IM) (图 1)。VM 测量转速、转篮和轴摆动、溶出杯/轴同心度、轴垂直度、溶出杯垂直度和转篮/桨高度。IM 用于测量溶出杯放置面板的水平度和振动，还可用作温度探头、VM 以及 PC 连接的中枢。每个物理参数的测量是基于统一药典 (USP、EP、JP) 以及 FDA/ASTM 增强型机械验证流程 (MQ) 需要而设计。

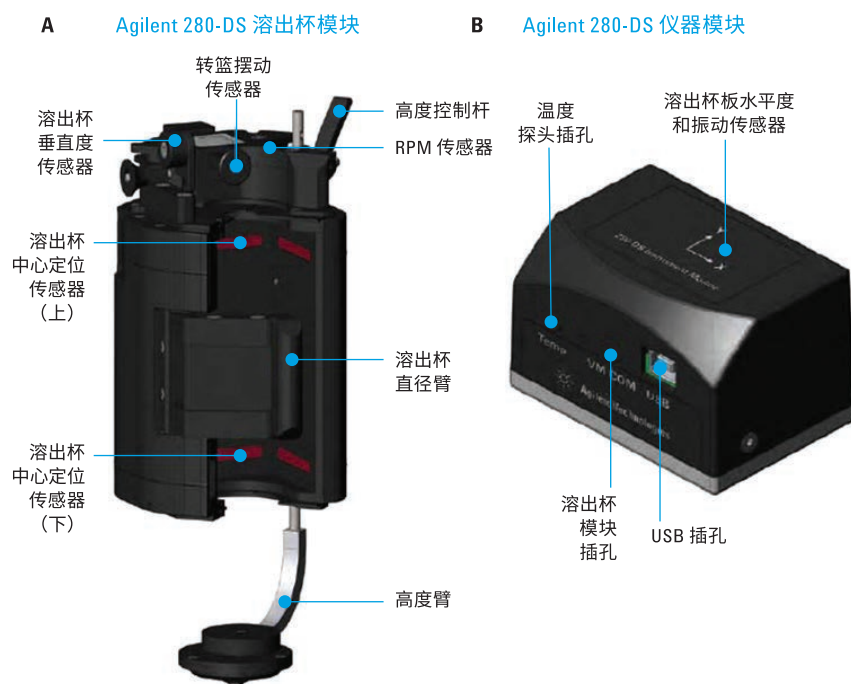


图 1. Agilent 280-DS MQS 的两个主要模块：溶出杯模块 (A) 和仪器模块 (B)，图中显示了部件、连接接头及与其相关联的传感器

设置

为实现高效通信，所有模块最初均连接至安装有软件的 Windows 系统 PC 机或笔记本电脑。这些连接使系统能够快速响应，以便实时记录测量结果。一旦建立通信，用户即可通过输入适用的登录凭据来访问 280-DS 工作站软件。第一步是输入溶出度仪的配置详细信息。其中包括制造商、系统标识以及所有相关附件（如桨和转篮）各自的序列号。安捷伦/瓦里安/VanKel 仪器可直接连接，能自动下载配置仪器的详细信息。一旦这些详细

信息下载完成，将由方法编辑器工具按用户的具体要求创建所需的方法。然后输入适当的方法名称以正确识别待执行的流程。可选择与 ASTM 和 FDA 流程匹配的预加载机械规格和公差，或者是根据用户需求定义一个具有自定义公差独特序列。

只要创建了仪器配置或方法文件，即可在以后使用时轻松调用；无需在每次验证时重新创建。使用软件内置的修订历史和审核追踪功能，初始文件的任何更改都将被记录并完全可追溯。

操作

280-DS 工作站软件将提示用户针对所需的测试选择方法和溶出度仪。根据所安装 USP 溶出度仪的不同，用户可选择轴类型（桨或转篮），并指定要测量的激活位置。开始测试前，软件允许用户对所选的参数和公差再次进行审核。确认方法后，测试序列将启动。然后借助图片和辅助文本引导用户完成一系列步骤（图 2）。

只要准确定位到适当的模块（如软件所示），用户只需关注计算机即可，因为光学传感器和内部计量装置将完成所有工作。使用这一装置不仅简化了整个测量过程，而且还获得了出色的重复性。测量结果无需目视判读，多次测试将生成一致的可定量数据。

每次测量将有 AS FOUND 值，显示了各个测试参数当下的在线读数值。用户可在测试过程中监测每个参数并查看任何超标结果。必要时可添加适当

备注以提供进一步说明；这些备注将被记录并显示在最终报告中。

在测试结束时，将显示完成信息，此时用户可更新验证到期日期。如果在测试序列中发生错误，用户能够取消测试，但必须提供做记录的原因以便进行法规认证。软件将在完成测试后生成最终报告，并将报告自动存储于安全数据库中。该报告还可作为 PDF 格式打印或导出。

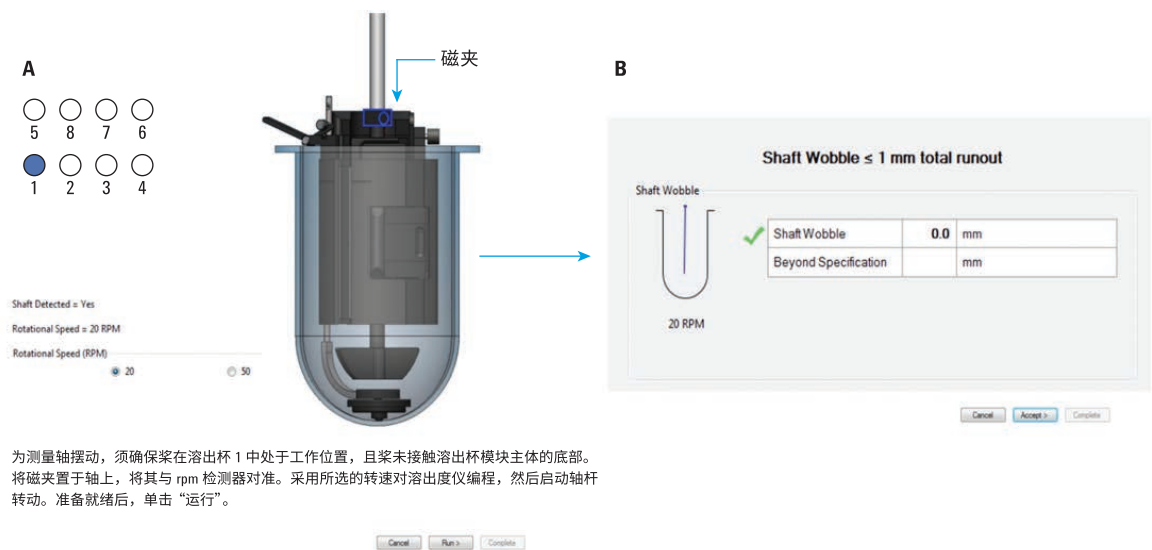


图 2. 280-DS 软件显示出文本和图片，以引导用户完成每个参数测量

数据审查

280-DS 工作站软件可轻松搜索历史数据。用户可全面审查最终数据并应用各种过滤器（如数据范围、仪器 ID、操作者、实验室或报告状态）以定制所需的信息和报告。报告过滤器的功能尤其适用于需要仪器具体数据或数据范围的审核情形。

关于测试的所有信息都将记录在报告中，包括溶出度仪信息、测得的测试参数、公差和最终结果（即合格/不合格）（图 3）。软件允许用户在审查完成后对文档进行电子签名。所

有报告均能以不同的文件格式导出至其他位置。

使用软件所特有的趋势分析功能可对所有历史数据进行模式分析。这一强大的功能能够在潜在的隐患或问题变成超标结果之前将其识别出来并加以解决。例如，如果特定的转篮摆动现象在过去三次测量过程中有所增加（但是尚未达到不合格），则可以更换转篮或对溶出度仪进行调整。趋势分析功能还可提供关于特定位置的有用数据，以作为内部故障分析的组成部分。

节省时间

与各种手动工具相比，280-DS MQS 大大缩短了采集测量结果所需的时间。执行 ASTM 或 FDA MQ 流程时桨或转篮需要运行约 15 分钟。尽管溶出度仪可以每六个月全面评估一次，但 eMQ 的目标是保持溶出度仪为最佳状态。FDA 和 ASTM 流程要求实验室规定每次机械校验测量的频率。280-DS 使实验室能够更频繁地测量物理参数（每周或每月），以确保获得更高的仪器完整性，并防止潜在的故障或避免大量故障分析的需求。运行速度使 280-DS 能够执行更快速的验证，只需几分钟即可提供日常的常规条件下所需的重要信息。

Method ID: 2. 2 Qbd Disso MQS1

Database Server: 5CG51534NL\DISSOLUTION

Test ID : 3

Test Started : 9/30/2015 2:06:11PM

Date 9/30/2015

Operator AGILENTak000001

Status PASSED

Dissolution Apparatus: Manufacturer Agilent Technologies

Model # 708-DS

Serial # MY13488412

MECHANICAL QUALIFICATION REPORT SHEET - PADDLE APPARATUS

Calibration Parameter	Point of Measurement	Results	Tools Used	Specifications
Vessel Plate Level		pt1: -0.2° pt2: -0.2°	Agilent 280-DS IM S/N MY15282016	≤ 0.5° from horizontal
Shaft wobble	2 cm above top of paddle.	1: 0.4 mm 2: 0.4 mm 3: 0.4 mm 4: 0.3 mm 5: 0.7 mm 6: 0.2 mm 7: 0.2 mm 8: 0.5 mm	Agilent 280-DS VM S/N MY15282015	≤ 1.0 mm total runout
Shaft verticality	Along shaft Record results at 2 points that are 90° apart.	pt1: -0.2° pt2: -0.3° 1: -0.3° 2: -0.2° 3: -0.2° 4: -0.2° 5: -0.3° 6: -0.2° 7: -0.2° 8: -0.2° -0.1° -0.3° -0.1° -0.3°	Agilent 280-DS VM S/N MY15282015	≤ 0.5° from vertical

图 3. Agilent 280-DS eMQ 报告的特性

Agilent 280-DS MQS 界面友好的特性

280-DS MQS 是一种装置，可改善传统 MQ 测量中所用手动量规每次测量的完整性。表 1 汇总了这些关键特点及其优势。

表 1. Agilent 280-DS MQS 的关键特性

功能	优势
Agilent 280-DS MQS 可兼容所有的溶出度仪，其驱动单元和溶出杯放置面板之间留有空间。	可在各个品牌（不仅是安捷伦）的溶出度仪上使用相同的测量工具。
软件可通过 RS-232 电缆控制安捷伦、瓦里安或 VanKel 溶出度仪。	无需启动轴杆转动测量 RPM、摆动或振动（图 4A）。连接还能够使 Agilent 280-DS 下载这些溶出度仪的序列号和标识号。
安装就绪后，Agilent 280-DS 模块即可完成所有工作，利用创新型传感技术实现可重复的可靠测量。	测量不受用户影响，结果完全相同，从而减少了差异并提高了一致性和效率。
每个参数的定量值均会得到记录，并通过软件界面实时显示。	无需判读手动量规。此外，实时反馈使用户能够优化仪器条件并任意进行所需调整。
Agilent 280-DS 仪器和溶出杯模块均采用坚固耐用的一体化设计。	保护测量组件安全，以提供稳定可靠的系统。
包括定制的绝缘手提箱。	为 Agilent 280-DS 组件提供安全运输和储存（图 4B）。
根据法规要求 Agilent 280-DS 工作站软件已预加载增强型 MQ 的参数和公差。	快速设置和执行测试，满足 PDA 或 ASTM 流程的要求。另外，用户可通过自定义参数和公差满足内部要求（图 5）。
使用不同筛选条件可以查看每次的 Agilent 280-DS 测试记录，从而简化自定义报告。	轻松调用针对某一溶出度仪、数据范围等等的具体数据。这对于实验室审核尤其有用。
Agilent 280-DS 工作站软件的趋势追踪功能为监测每个位置的各自参数性能提供了有用工具（图 6）。	允许用户监测具体参数随时间变化的测量结果，并在超标之前找出/解决问题。

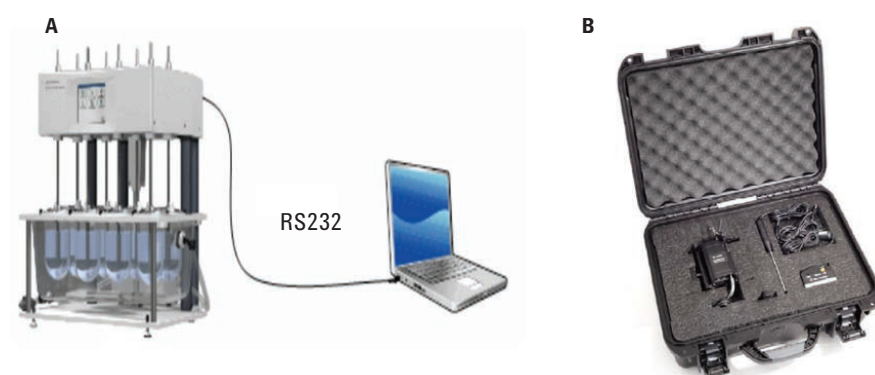


图 4. A) Agilent 280-DS 工作站软件与 Agilent 708-DS 溶出度仪的连接示意图。
B) 置于定制的绝缘手提箱中的 Agilent 280-DS MQS

General Specification

Select Compliance Specification for Defaults

Custom

ASTM E2503-07
FDA DPA-LOP.002
USP Toolkit 2.0
Agilent MQ, P/N 76-3042
Custom

Specify

Basket/Paddle Height 25.0 ± 2.0 mm or within % ☐ n/a

Rotational Speed 50,100 ± 2.0 rpm or within % ☐ n/a

Shaft Wobble ≤ 1.0 mm total runout ☐ n/a

Shaft Verticality ≤ 0.5 ° from vertical ☐ n/a

Basket Wobble ≤ 1.0 mm total runout ☐ n/a

Vessel Centering ≤ 1.0 mm from center line ☐ n/a

Vessel Verticality ≤ 1.0 ° from vertical ☐ n/a

Vessel Plate Level ≤ 0.5 ° from horizontal ☐ n/a

Bath Temperature 37.0 ± 0.5 °C ☒ n/a

Vessel Temperature 37.0 ± 0.5 °C ☒ n/a

Vibration ≤ 30.0 mG ☐ n/a

图 5. 定制功能允许从 ASTM、FDA 或 USP 工具箱流程中选择具体参数

Trend Measurements

Select Dissolution Apparatus MY13488412

Select Operator AGILENT\ak000001

Select Approval Reviewed

Select Measurements

Rotational Speed ☒

Shaft Wobble ☐ Select All

Shaft Verticality ☐

Basket Wobble ☐ Clear All

Vessel Centering ☐

Vessel Verticality ☐

Vessel Plate Level ☐

Select Time Span

Start Date 8/ 1/2014

End Date 12/11/2015

Select Vessel Positions

1 ☒
2 ☒
3 ☒
4 ☒
5 ☒
6 ☒
7 ☒
8 ☒
9 ☐

Select All

Clear All

Plot Trend

图 6. 用于 RPM 测量的趋势分析功能的示例

Agilent 280-DS MQS 符合 21 CFR Part 11 联邦法规的认证功能

美国联邦法规 (CFR) 第 21 条第 11 款主要针对电子记录和电子签名，并适用于电子记录的创建、修改、维护、归档、检索或传输⁴。以下列出了一些法规认证要求以及 280-DS 工作站软件中的匹配功能（如图所示）。

- **用户访问 (图 7A 和 7B)：**出于 21 CFR Part 11 法规认证目的，溶出度仪工作站软件使用 Windows 功能以确保 (a) 访问仅限于经授权的个人，(b) 每个人有各自不同的唯一身份信息和密码组合，(c) 定期核对、撤消或修改密码以及 (d) 采用交易保障以防止用户 ID 或密码的非授权使用
- **计算机生成的带时间戳的安全审核追踪：**用于单独记录操作者条目的日期和时间以及创建、存储或修改电子记录的操作。对电子记录的更改不会掩盖之前记录的信息（图 8）

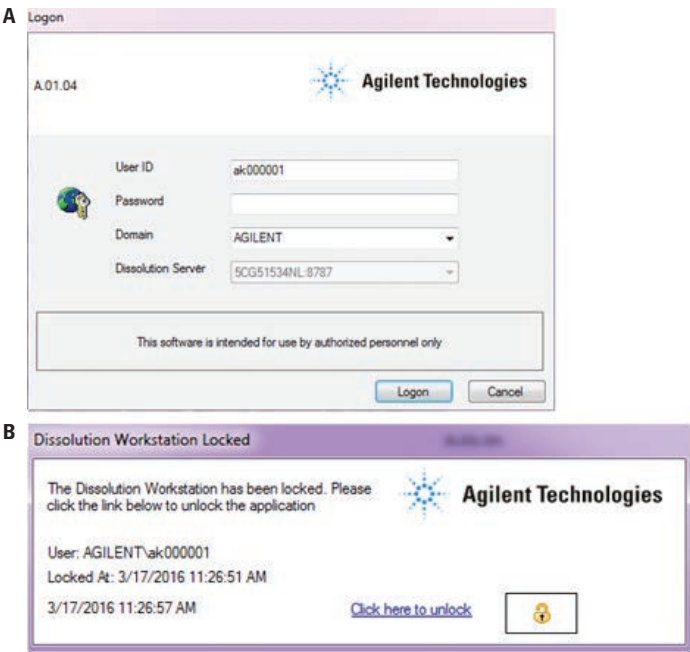


图 7. A) 显示用户访问的截屏。B) 通过锁定应用以限制非授权访问

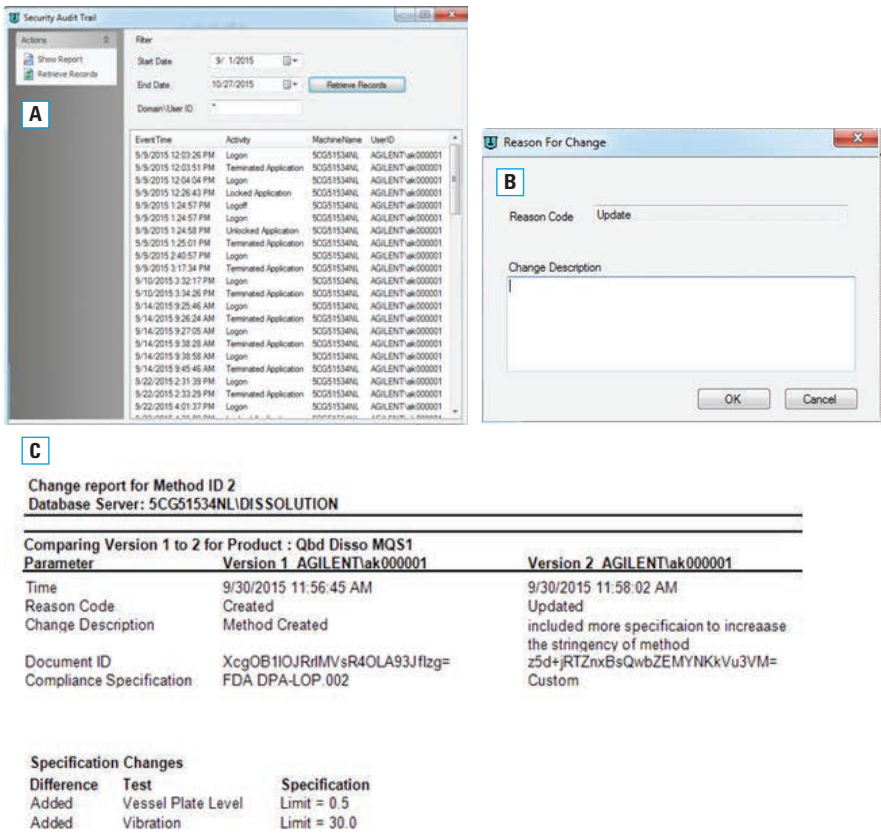


图 8. A) 安全审核追踪窗口，显示操作者条目和用于按日历检索记录的过滤器。B) 用户进行任何更改或更新方法时显示的弹出窗口。C) 显示汇总详细信息以及相同方法两个版本对比的报告

- 签名形式：**签署的电子记录包含的签名相关信息，即能明确指明下列内容：实施签名时签名者的姓名印刷体、签名日期和时间，以及与签名相关的含义（如审查、批准、责任或作者身份）（图 9）
- 测试报告的审查：**软件保留了在 280-DS 系统上执行操作的完整历史，满足 21 CFR Part 11 的下列技术要求：(a) 能够生成准确、完整的电子记录副本，既便于阅读又适合由检查机构进行检查、审核和复制；(b) 保护记录以确保证在整个记录保存期限内实现准确、及时的检索（图 10）

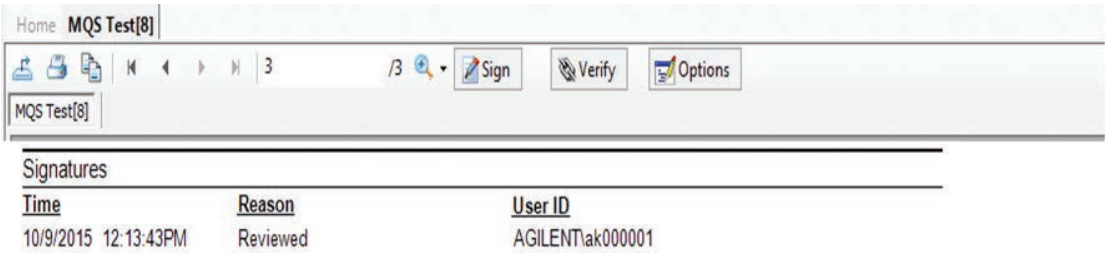


图 9. 电子签名示意图

A

Date And Properties Filter

Start Date: 9/27/2015 ☐ Ignore

End Date: 10/27/2015 ☐ Ignore

Dissol Apparatus S/N: *

280-DS Module S/N: *

Operator: *

Laboratory: *

Filter

List Dissolution Apparatus Due by Date

Due Date: 10/27/2015 ☐ Filter

List Dissolution Apparatus Current Qualification Records

MQ Status: * Filter

Test Filter

Test ID: *

Status: *

Filter

Test ID	Start Time	Method	Test Status	D.A. S/N	MQ Status	MQ Date	MQ Due Date	Laboratory	Operator
2	9/30/2015 1:02 PM	Qbd Dissol MQS1	CANCELLED	MY13488412				LSCI-India	AGILENT\ak00
3	9/30/2015 2:06 PM	Qbd Dissol MQS1	PASSED	MY13488412	Compliant	9/30/2015	12/30/2015	LSCI-India	AGILENT\ak00
4	10/1/2015 10:16 AM	Qbd Dissol TEMP	CANCELLED	MY13488412				LSCI-India	AGILENT\ak00
5	10/1/2015 10:47 AM	Qbd Dissol TEMP	PASSED	MY13488412	Compliant	10/1/2015	12/1/2015	LSCI-India	AGILENT\ak00
6	10/8/2015 9:48 AM	Qbd Dissol TEMP	CANCELLED	MY13488412				LSCI-India	AGILENT\ak00
7	10/8/2015 11:07 AM	Qbd Dissol TEMP	PASSED	MY13488412	Compliant	10/8/2015	4/8/2016	LSCI-India	AGILENT\ak00
8	10/9/2015 11:03 AM	Qbd Dissol TEMP	PASSED	MY13488412	Compliant	10/9/2015	4/9/2016	LSCI-India	AGILENT\ak00

B

Position	Component	Serial/ID Number	Manufacturer	Certificate	Delete
1	PADDLE SHAFT	CM058168	Agilent		☐
2	PADDLE SHAFT	CM058176	Agilent		☐
3	PADDLE SHAFT	CM057957	Agilent		☐
4	PADDLE SHAFT	CM058010	Agilent		☐
5	PADDLE SHAFT	CM057941	Agilent		☐
6	PADDLE SHAFT	CM058169	Agilent		☐
7	PADDLE SHAFT	CM058173	Agilent		☐
8	PADDLE SHAFT	CM058170	Agilent		☐

图 10. A) 显示用户能寻求用于检索报告的各种过滤器的报告功能。显示了有关测试状态、方法、序列号、实验室和操作者的信息。
 B) 记录功能可显示每个轴的序列号并允许以附件形式附上轴相关证书

结论

配备 Agilent 280-DS 工作站软件的 Agilent 280-DS MQS 是一种高效、无故障的机械验证工具，适用于 USP 1 法（篮法）和 2 法（桨法）溶出度仪。该系统具有两个重要的特性：界面友好以及符合法规要求。280-DS 能够将整个机械验证过程的时间缩短至 30 分钟左右，同时改善测量的准确度和质量，使溶出度测试获得了出色的完整性。通过结合于数据测量的光学传感技术，这款系统避免了测量过程中的估算和差异，从而改善了结果，并真正重新定义了溶出度验证技术。

参考文献

1. 安捷伦科技实用解决方案电子期刊，第 11 卷第 1 期
http://www.agilent.com/cs/library/periodicals/public/5991-0073ENUS_low_res.pdf
2. Redefining Dissolution Qualification – An in depth Examination of the USP PVT and the ramifications of moving to a fully mechanical qualification (重新定义溶出度验证 — 深入考察 USP PVT 及其转向全面机械验证造成的影响)，安捷伦科技公司 LCGC 白皮书，出版号 5991-6754EN
3. FIP Position Paper on Qualification of Paddle and Basket Dissolution Apparatus, AAPS http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2802143/pdf/12249_2009_Article_9291.pdf
4. 第 1 法和第 2 法溶出度仪增强机械校正的正确执行，安捷伦科技公司，出版号 5990-9866CHCN，**2012 年 5 月 1 日**

查找当地的安捷伦客户中心：

www.agilent.com/chem/contactus-cn

免费专线：

800-820-3278, 400-820-3278 (手机用户)

联系我们：

LSCA-China_800@agilent.com

在线询价：

www.agilent.com/chem/erfq-cn

安捷伦科技大学：

<http://www.lscs-china.com.cn/agilent>

浏览和订阅 Access Agilent 电子期刊：

www.agilent.com/chem/accessagilent-cn

www.agilent.com

本文中的信息、说明和指标如有变更，恕不另行通知。

© 安捷伦科技（中国）有限公司，2016
2016 年 7 月 1 日，中国出版
5991-7007CHCN



Agilent Technologies