

基于药品质量控制对检测实验室分析仪器确认研究

官珊珊, 牛玉娟*, 王冬, 姜博海, 韩春晖, 栾爽 (大连市药品检验检测院, 大连 116021)

摘要 目的: 分析检测实验室分析仪器确认对数据可靠性的重要性, 指导检测实验室进行分析仪器确认。方法: 综述国内外各有关组织发布的仪器确认法律法规要求及相关规范及指南。详细阐述仪器4Q确认, 重点介绍4Q确认中的性能确认, 并以常规的高效液相色谱仪为例, 探讨其性能确认与检定校准的区别。探讨不同类型仪器性能确认过程中发现的问题。结果与结论: 仪器性能的稳定可靠是分析数据可靠性的基础保证, 是数据质量的重要组成部分, 对实验室内的仪器实施确认是确保仪器性能的重要手段。性能确认是仪器确认过程中的重要组成部分, 通过性能确认可以确保仪器性能稳定可靠, 减少因仪器原因导致的检验结果偏差。实验室应根据实际情况制订仪器确认规程并进行仪器性能确认, 以证明仪器正常工作并适合其预期用途, 确保所获得数据的可靠性。

关键词: 检测实验室; 分析仪器; 仪器确认; 4Q; 性能确认

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)02-0150-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.02.006

Study on Qualification of Analytical Instrument in Testing Laboratories Based on Pharmaceutical Quality Control

Gong Shanshan, Niu Yujuan*, Wang Dong, Jiang Bohai, Han Chunhui, Luan Shuang (Dalian Institute for Drug Control, Dalian 116021, China)

Abstract Objective: To briefly analyze the importance of analytical instruments validation for data reliability in analytical testing laboratories, and guide the testing laboratory to perform analytical instrument qualification.

Methods: The requirements of instrument qualification laws and regulations issued by various organizations at home and abroad as well as related norms and guidelines were reviewed. The 4Q confirmation of the instrument was described in detail. Performance qualification in 4Q verification was emphatically introduced, and conventional HPLC was taken as an example to explore the differences between the performance qualification and verification calibration. Some problems found in the process of performance qualification of different types of instruments were discussed. **Results and Conclusion:** The stability and reliability of the instrument performance are the basic guarantee of data reliability, and are significant in the data quality. Implementation of instruments qualification in laboratory is an important means to ensure the performance of instruments. Performance qualification is an important part in the process of instrument qualification. Performance qualification could ensure the stability and reliability of the instrument performance and reduce the deviation of the test result caused by the instrument. The laboratory should formulate the instrument confirmation procedures

and carry out the instrument performance qualification according to the actual situation to demonstrate that the instrument is working properly and suitable for its intended use and ensure the reliability of the data obtained.

Keywords: testing laboratory; analytical instrument; instrument qualification; 4Q; performance qualification

检测实验室仪器性能的稳定可靠是分析数据可靠性的基础保证,是数据质量的重要组成部分,对实验室内的仪器实施确认是确保仪器性能的重要手段。

1 仪器确认相关法律法规要求

许多国家和国际组织都通过法规和质量管理标准的形式,要求进行分析仪器确认。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)、世界卫生组织(World Health Organization, WHO)、人用药品注册技术要求国际协调会议(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)、药品检查协定和药品监察检查合作计划(Pharmaceutical Inspection Convention Scheme, PIC/S)、ISO/IEC 17025实验室管理体系检测和校准实验室能力的一般要求(General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories)等分别对仪器和计算机化系统确认提出了非常明确的要求,所有重要的法规和标准中均有一章以上内容涉及仪器和计算机化系统管理^[1-5]。尽管它们的用词和篇幅详略不同,例如确认、验证、认证交替使用,名词术语不同等,但其传达的信息是相同的,即仪器和计算机化系统性能应与其预期用途相适应。

2 仪器确认相关规范与指南

由于其重要性,仪器的确认问题受到了许多组织的重视,多个组织发行了帮助行业更好地理解法规要求的指南性文件:英国药物分析学组制定了关于分析仪器确认意见书^[6]。该意见书是一份纲领性文件,它推出了分析仪器确认的4Q模型,即设计确认(Design Qualification, DQ)、安装确认(Installation Qualification, IQ)、运行确认(Operational Qualification, OQ)和性能确认(Performance Qualification, PQ);英国政府化学家实验室和欧洲分析化学中心制定了指导性文件,包含仪器验证的定义以及每一步的操作说明^[7];美国FDA制定了软件认证的原则^[8];药品自动化生产质量管理规范论坛出版了实验室系统认证质量管理

规范指南,推荐了几种不同的仪器类别的认证活动和程序^[9-10];PIC/S制定了GxP环境下计算机使用质量管理规范指南,用于指导检查员对计算机化系统的检查^[2];欧盟为了保证在官方药品控制实验室网络内对ISO/IEC 17025要求进行统一解释和应用,制订了《仪器确认》指南,用于计划、实施和记录仪器确认过程,同时制定了10种仪器的性能确认指南^[11];美国药典发布的分析仪器验证通则带来了重大突破。该通则正式确立了4Q模型的地位^[12];原国家食品药品监督管理局发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》附录《确认与验证》和《计算机化系统》,适用于在药品生产质量管理过程中涉及的所有确认与验证活动,及在药品生产质量管理过程中应用的计算机化系统^[13];中国合格评定国家认可委员会制定了仪器验证实施指南,对仪器验证各阶段具体实施提供了指南,注重仪器对预期用途的适用性,可用于常规检测实验室对各类仪器的管理^[14];《中华人民共和国药典》目前还未对仪器验证方面进行规定。

3 仪器确认

3.1 4Q确认

仪器确认并非一次性事件,而是从产品或项目的立项以及确定用户对于性能参数的需求开始,贯穿供应商的选择、仪器安装、初始运行、持续应用以及变更控制的全过程。它们从确定产品或项目开始,直到系统退役为止。所有的出版物都提到某种类型的生命周期模型,并将正式的变更控制程序作为完整程序的一个重要组成部分。目前国内外药品行业对仪器的质量管理普遍实行的是“4Q确认”。DQ在仪器设备购买前完成,实验室根据使用要求,提出需求说明(User Requirement Specification, URS),DQ一般包含在URS中,无论定制仪器还是商用成品仪器,URS均应由使用实验室提出,不能完全依赖供应商。IQ、OQ一般由实验室与供应商共同完成。IQ和OQ完成之后,通过PQ来证实仪器对其预期用途的持续适用性,PQ一般包括性能检查-预防性维

护和修理-建立运行/校准/维护/变更控制的操作规范。通常情况下,确认活动一般按上述顺序实施,但有的活动可能在多个确认阶段都会发生,一些确认活动可能在其他阶段实施或联合开展,例如安装和验收有时会同时进行。如果确认活动已在某个阶段实施,则其他阶段不需要再重复进行^[12,14]。

3.2 性能确认(PQ)

在仪器的各个确认阶段中,占主导地位、需要

实验室花费大量精力完成的是PQ部分。国内实验室对仪器的PQ主要依赖于检定校准,但实际上检定校准与仪器4Q确认并不完全相同,参数和接受指标都可能有差异。本文以目前检测实验室中使用较为广泛的液相色谱仪PQ部分为例,对比二者的差异。二者需要检查的参数有重叠,但不尽相同,可接受限度值也有差异^[15-16]。见表1。

表1 高效液相色谱仪PQ与检定校准参数、可接受限度比较

仪器模块	PQ		检定校准	
	参数	可接受限度值	参数	可接受限度值
溶剂输送系统	流量准确度	$\pm 5.0\%$	泵耐压	无泄露
	流量精密度	$RSD \leq 0.5\%$	泵流量设定值误差	$\pm 5\%$
	梯度组分精密度	± 2.0	泵流量稳定性	3%
	梯度波动	$\leq 0.2\%$	梯度误差	$\pm 3\%$
进样器	进样量精密度	$RSD \leq 1.0\%$	/	/
	残留	$\leq 0.2\%$		
自动进样器	恒温准确度	$\pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$	/	/
柱温箱或冷却装置	恒温准确度	$\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$	温度设定值误差	$\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$
	恒温稳定性	$\leq 1\text{ }^{\circ}\text{C}$	温度稳定性	$\leq 1\text{ }^{\circ}\text{C/h}$
紫外检测器	线性	$r^2 \geq 0.9990$	基线噪音	$\leq 5 \times 10^{-4}\text{ AU}$
	波长准确度	$\pm 2\text{ nm}$	基线漂移	$\leq 5 \times 10^{-3}\text{ AU/30 min}$
	漂移	仪器要求	最小检测浓度	$\leq 5 \times 10^{-8}\text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$
			波长示值误差和重复性	$\pm 2\text{ nm}$
整机	线性范围			优于 10^3
	系统适用性	各论要求	定性重复性	$\leq 1.0\%$
	峰面积精密度(含量,适用于供试液中主峰面积)	$RSD \leq 1.5\%$	定量重复性	$\leq 1.0\%$
	峰面积精密度(有关物质)	$RSD \leq 5.0\%$		
	保留时间精密度(适用于未饱和的标准溶液的主峰)	$RSD \leq 2.0\%$		
	残留(通过比较连续进样定量的标准溶液和空白进样)	$\leq 0.2\%$		
	信噪比(用于有关物质检测)	> 3		

4 性能确认发现的问题

2019年,为了满足WHO质控实验室预认证的要求,我院参照欧盟官方药品控制实验室仪器确认指南及相关检定规程,对院内10种仪器(液相色谱仪、气相色谱仪、质谱仪、原子吸收分光光度计、红外分光光度计、紫外分光光度计、天平、溶出仪、自动电位滴定仪、酸度计)进行了性能确认,并起草了相关的仪器性能确认规程,其中对高效液

相色谱仪进行了全部的4Q确认。在进行仪器性能确认过程中,发现了一些问题。

4.1 仪器确认过程中的各个阶段不是独立的,而是相互影响

在进行紫外分光光度计的性能确认时发现,实验室的部分紫外分光光度计的个别参数难以达到性能确认要求的指标,原因是仪器购买时间早,购买时实验室提出的需求低,供应商按用户需求进行仪

器配置。这体现了URS及DQ的重要性,实验室应充分了解仪器的预期用途,使用者应确保商用成品仪器适用于其预期用途,并且制造商已经采纳了能提供可靠仪器的质量系统。

4.2 仪器日常维护对性能确认结果影响较大

例如,液相色谱仪的滤头、单向阀的超声清洗,泵和注射器的灌注清洗,流动相的超声脱气等等预防性维护操作对液相的稳定性起到关键作用。对于多通道仪器的流动相梯度准确性,滤头如有污染堵塞,在进行梯度洗脱时对小比例成分比例准确性影响较大,导致实际梯度曲线与设置的理想曲线差异较大,甚至导致该项参数性能确认不能通过。而这些方面对仪器通过检定校准并无影响。

4.3 工具选用影响性能确认结果

溶出仪性能确认包括机械部分和化学部分。机械确认部分主要是工具的适用性要强,目前主要采用的有单功能和集成度高的工具,单功能工具对不同品牌仪器适用性窄,建议采用集成度高的模块化工具。

鉴于目前我国对仪器确认并无强制要求,国内实验室开展仪器确认工作的并不多,我院在性能确认过程中发现的这些问题,也是检测实验室仪器性能确认过程中可能发生的共性问题,能够对仪器管理者及使用者在今后的仪器确认过程中有一定的借鉴帮助。

5 结论

总体来说,性能确认对仪器各部件性能及稳定性等提出了更高要求。能够满足检定校准要求的仪器不一定能通过性能确认的要求,从我院实验室的实践看,仪器通过性能确认后,明显降低了实验室检验结果偏差(Out of Specification, OOS)的次數,说明了仪器性能对实验结果可靠的重要性。

对于检测实验室,良好的仪器性能是保证数据准确可靠的前提,而性能确认是仪器确认过程中的重要组成部分,通过性能确认可以确保仪器性能稳定可靠,减少因仪器原因导致的检验结果偏差。实验室应根据实际情况制订仪器确认规程并进行仪器性能确认,以证明其仪器正常工作并适合其预期用途,确保所获得数据的可靠性。

参考文献:

[1] ICH. Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients[S]. 2001.

[2] Pharmaceutical Inspection Convention Scheme (PIC/S). Good Practices for Computerised Systems in Regulated 'GxP' Environments[S]. 2003.

[3] ISO/CASCO. ISO/IEC 17025 General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories[S]. 2017.

[4] FDA. Title 21 of the U.S. Code of Federal Regulations: 21 CFR 11 "Electronic Records; Electronic Signatures[S]. 1997.

[5] WHO. Good Practices for National Pharmaceutical Control Laboratories (GPCL) [S]. 2010.

[6] Freeman M, Leng M, Morrison D, et al. Position Paper on the Qualification of Analytical Equipment[J]. Pharm Techn Europe, 1995 (11): 40-46.

[7] Bedson P, Sargent M. The Development and Application of Guidance on Equipment Qualification of Analytical Instruments[J]. Accreditation and Quality Assurance, 1996, 1 (6): 265-274.

[8] FDA. General Principal of Software Validation: Final Guidance for Industry and FDA Staff [S]. 2002.

[9] GAMP. Guide for Validation of Automated Systems[S]. 2001.

[10] GAMP. A Risk-based Approach for Compliant GxP Computerized Systems[S]. 2008.

[11] General European OMCL Network (GEON). PA/PH/OMCL (08) 73 R5 Qualification of Equipment[S]. 2000.

[12] Unites States Pharmacopeia Convention. Unites States Pharmacopeia Chapter <1058> Analytical Instrument Qualification[S]. 2008.

[13] 国家药品监督管理局. 药品 GMP 附录《确认与验证》和《计算机化系统》[S]. 2010.

[14] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-GL040 仪器验证实施指南[S]. 2019.

[15] General European OMCL Network (GEON). Quality Management Document PA/PH/OMCL (11) 04 R6 Qualification of Equipment Annex 1: Qualification of Liquid Chromatography Equipment[S]. 2018.

[16] 国家质量监督检验检疫总局. 中华人民共和国国家计量检定规程JJG705-2014 液相色谱仪[S]. 2014.

(收稿日期 2021年7月19日 编辑 肖妍)