

# 1 法和 2 法溶出仪增强机械校正的正确执行

## 白皮书

### 作者

Kenneth Boda 和 G. Bryan Crist  
安捷伦科技有限公司

### 前言

自从 FDA 指导原则发布以来, 1 法和 2 法溶出仪的机械校正<sup>1</sup>在制药公司中就越来越流行。工业上 1 法和 2 法溶出仪机械校正的使用——现行药品生产质量管理规范 cGMP, 已在 2010 年 1 月得到官方认可<sup>1</sup>。鉴于众多原因, 诸如相信该认证会支持更严格的溶出仪调整, 按照 USP 性能验证测试 (PVT) 能认识到变异的结果和仪器故障, 以及能减少分析仪器认证的时间和费用等, 机械认证 (MQ) 已经被广泛接受。遗憾的是, 当在实验室中执行增强机械认证程序时, 重点往往是对溶出仪物理参数的测量, 而准则中其它的内容却很少涉及, 从而导致了不完备的认证。



**Agilent Technologies**

## 背景

机械校正是由 PhRMA 溶出校正分委会建立的,目的是为了应对溶出仪化学鉴定的质量和成本问题<sup>1</sup>。泼尼松片的使用也被 FDA 认为“对一些变异和不确定性缺乏灵敏度”,进而他们得出结论“单独依靠参考标准片来评价 USP 1 法和 2 法溶出仪的性能,不能保证按照 211.160(b)(4)中的 cGMP 准则要求对仪器进行了充分校正”。使用增强的机械校正(MC)是有益的,它可以使溶出仪操作者将最近发表的研究<sup>2</sup>中确定的测量系统变异的显著来源降至最小。

为响应通过新的机械认证(MQ)程序识别变动源的趋势,USP 发布了最新批次的带有验收标准的 10 mg 泼尼松片溶出 PVT,重点考察了整个 PVT 实施中的准确性和变动性。另外,USP 发布了 2.0 版的工具包(Toolkit 2.0),它支持在机械校正讨论中推荐的更严格的误差限。当然,我们应该注意到,对于 1 法和 2 法溶出仪的官方 USP 规范和误差限包含在现行的 USP <711> 章中。

虽然 MQ 一直是 PVT 的一个关键组成部分,但是溶出实验室可以选择采用 FDA 和 ASTM<sup>3</sup> 发布的增强的机械校正方法标准程序,或者继续使用泼尼松片执行 USP PVT,两者均满足溶出仪校验的 GMP 要求<sup>2</sup>。

## 机械校正的关键参数

机械校正过程主要包括五个必须履行的内容来进行溶出单元的校验。它们是:

- (1) 针对溶出系统包括 RPM 速度、中心定位和摆动等等的加强的机械测量
- (2) 按照 USP <711> 对溶出组件进行校验,如搅拌桨、转篮、篮轴和溶出杯等
- (3) 按照制造商的建议进行的预防性维护计划
- (4) 溶出杯差异、溶解气体和振动的控制
- (5) 预运行分析人员在每次分析前对仪器组件状况的检查

许多实验室专注于第一部分内容,然而忽略任何一点或者全部其它四点都会降低溶出仪的校正效果和整体性能。重要的是制定一个计划规范增强机械认证过程中五个方面的实施,以确保溶出仪适合使用。

## (1) 加强的机械测量

加强的机械测量是最受关注的。USP <711> 与机械校正方法要求间误差限的最重要的区别是后者增加了两个以更严格的误差限进行溶出杯中心定位的测量,即轴摆动和溶出杯垂直度测定。机械校正还包括更严格误差限的 RPM 速度和转篮摆动测量。

我们可以得到按照 ASTM E 2503-07 方法完成该测量的详细信息,进而新的中心定位和溶出杯垂直度测量就可以使用多种工具来完成<sup>4</sup>。

文献中展示的溶出杯中心定位操作在控制溶出杯变动中起着非常重要的作用<sup>5</sup>,因此这需要严格控制。溶出杯中心定位测量在溶出杯内的两个位置进行,溶出杯内较低和较高部分各一个点。在两个位置沿转轴的所有方向,所测量中心均应在中线 1.0 mm 以内。使用为实现最佳中心定位操作设计制造的溶出杯,如安捷伦 TruAlign 和 TruCenter 溶出杯,与杯边可能有畸形的传统类型的溶出杯相比,它们拥有更小的变异性 and 改善的性能<sup>6</sup>。另外,原制造商提供的用于传统溶出杯的中心定位环的使用,可以使中心定位更加准确,并且溶出变异性更低。有一些厂家的仪器很难使用机械校准仪进行准确测量。

当然，没有这些校验内容而进行这些测量的替代方法都不能准确测量出溶出杯与轴间的中心定位。

在溶出杯内相隔 90 度的两个点进行垂直度测量，垂直度误差必须在 1 度范围内。垂直度可以采用一个水平仪直接测量，也可以通过中心定位测量并计算得到<sup>3</sup>。

搅拌浆和转篮的高度测量也是大多数进行传统 PVT 检验的实验室的一个新检测项目。虽然大多数实验室通过多种方法如高度球和夹式尺来设置搅拌浆和转篮的高度，但是很少进行准确测量确保其高度合适。多数情况下会导致其高度设置不正确，如以一定角度采用“冰球杆”工具进行高度设定，或者不恰当地使用高度球对转篮高度进行设定，就有可能使转篮底部变形。高度计工具如安捷伦 5010 Height/Center Qualification Station 的使用可以测定搅拌浆或者转篮的高度，并可以对高度进行优化。

采用更严格的机械允差可以更好地控制溶出仪，并减少溶出杯间的差异。这些机械允差只是全部机械校正的一部分，然而，一旦进行了测定，每一个部件都必须在其校正时所在的专有位置进行操作。

## (2) 溶出部件的核查

ASTM 标准和 FDA SOP 均要求溶出分析人员在到货时必须核查或者测量溶出杯、转篮和搅拌浆的尺寸规格。FDA 声明“到货时核查溶出杯、转篮和搅拌浆的尺寸规格”是分析人员的责任，而 ASTM 则声明，分析人员必须“通过测量、分析证书 (COA)，或者合格证书 (COC)<sup>2,3</sup> 核查溶出杯、转篮和搅拌浆的尺寸规格”。部件的测量和/或者核查其证书“可以确保部件适合使用<sup>3</sup>”。

一些溶出部件生产商发布的 COA 和 COC 已完全不能满足 FDA 和 ASTM 过程中的要求，因为它们不能按照药典的规范要求与误差限进行实际测量。证书中必须包括使用能适当进行记录的测量装置测量的、USP <711> 中规定的每一个部件的关键参数值。用于测量部件的工具“应该可以溯源到认可的源自国家或者国际校准实验室的标准校准程序”<sup>3</sup>。对于溶出杯，还建议检查其内表面并确保它的光滑和匀称。这可以通过使用机械性能分析工具或者内表面的触觉评价来完成<sup>4</sup>。我们感到触觉检查非常主观，不太可能发现影响溶出杯性能的缺陷。

溶出杯	转篮	篮轴	搅拌浆
内部尺寸	轴径	轴径	轴径
高度	孔径	圆面宽	浆叶高度
核查溶出杯是否是圆柱形和半球形的	转篮/轴适配器厚度	孔径	浆叶厚度
	转篮高度	三角设计	浆叶长度
	转篮内部尺寸		底部浆叶长度
	网外直径		浆叶上部顶端半径
	网高		浆叶外缘半径
	底网外径		中线上从轴到浆叶尖端的距离
	筛网目数		沿轴浆叶上方高度差异

表 1  
USP <711><sup>4</sup> 发布的 ASTM<sup>3</sup> 标准程序中的关键溶出部件属性

**Certificate of Conformance**

部件说明

**12-1420V, VK Verified Spin On/Off Pddl, Tef Coat**  
Part Number - Part Description

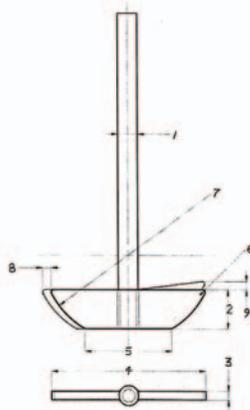
部件序列号

**BK023456** **Teflon Coated Stainless Steel**  
Serial Number Material

需要测量的参数和规定范围

The accuracy of these parts was determined by reference comparison to working standards traceable to the National Institute of Standards and Technology (NIST). Any limitations or remarks pertaining to this instrument or calibration are shown below.

测定值和通过/失败指示



Ref No.	USP	Inspection Range	Actual	Pass/Fail
1	9.4 – 10.1	9.4 – 10.1	9.6	Pass
2	19.0 ± 0.5	18.5 – 19.5	19.0	Pass
3	4.0 ± 1.0	3.0 – 5.0	4.2	Pass
4	74.0 – 75.0	74.0 – 75.0	74.5	Pass
5	42.0 ± 1.0	41.0 – 43.0	41.9	Pass
6	1.2 ± 0.2	1.0 – 1.4	1.1	Pass
7	41.5 ± 1.0	40.5 – 42.5	41.6	Pass
8	0.5	See Note	0.07	Pass
9	0.5	See Note	0.04	Pass

All readings are in mm

Note: Not to vary more than 0.5 mm when part is rotated on center line axis.

NIST——可溯源的测量工具

E	Instrument	Model Number	Serial Number	Accuracy	Due Date
X	MicroVu Video Comparator	Vector 12 x 12	VAR002	+/-0.009mm	7-Apr-2013
X	Mitutoyo 6" Caliper	CD-6 CS (500-196)	VAR026	+/-0.025mm	11-Dec-2012
	Mitutoyo 6" Caliper (Opt.)	CD-6 CS (500-196)	VAR035	+/-0.025mm	13-Apr-2013
	ST Ind. 12" Caliper (Opt.)	CD-12 ST	VAR025	+/-0.025	12-Apr-2013
X	Mitutoyo 1" Micrometer	IP65 (293-344)	VAR034	+/-0.001mm	13-Apr-2103

技术人员测量结果

Inspected By \_\_\_\_\_ Signature \_\_\_\_\_ Date 4/19/11  
Certified By \_\_\_\_\_ Signature \_\_\_\_\_ Date 4/21/11

This certificate shall not be reproduced without written approval of Agilent Technologies, Inc.

K4350-00014A COC, Paddle, USP

图 1  
一份合格证书 (COC) 的示例

一份 COA/COC 或者内部测量结果必须包括表 1 中列出的关键属性的测量值。测量值必须附有所使用的工具及其校正有效期,以保证部件性能的一致。

使用不带有按照表 1 列出的测量项目单独测量值证书的标有序列号的溶出杯、搅拌浆和转篮,不能满足 FDA 和 ASTM 机械认证准则的要求。保证这些部件的所有关键测量都采用可溯源的校正工具,以及这些测量始终根据适当的指导原则进行正确记录,这对于溶出实验室和分析人员来说是一个负担。仅有制造一致性的声明不能满足机械认证标准,这只能表明实现了适当的质量控制和工程设计,并表明部件的生产遵循了 USP 规范要求。但这并不能保证各部件性能符合要求。

安捷伦提供已验证的部件,每个部件均附有满足 ASTM 和 FDA 准则要求的独立证书。这些部件可以从安捷伦随新仪器购买,也可以作为现有设备的附件或替换件购买。

### (3) 预防性维护计划

预防性维护计划需要按照机械校正程序要求进行建立、执行和记录。预防性维护计划应该遵循溶出仪生产商的推荐意见,并且考虑仪器的使用频率。

预防性维护通常以六个月为一个周期,或者按照一定的主轴运行时间设定。预防性维护应该包括溶出仪的所有方面,不仅要加润滑剂并维护,而且要检查当前各单元是否有过度磨损等任何问题,这些问题可能导致将来仪器性能的下降。

这个过程应该包括定期检查仪器的动力单元,确保没有皮带的过度磨损、碎屑残留等,以及皮带张力是否合适。也应该手动旋转一下转轴,确保它们运动轻滑。任何需要润滑的地方也都要进行检查并加入适量的润滑剂。非推荐润滑剂的使用会导致尘土的积聚或者其它问题,造成潜在的过度振动。当轻质机械油用于密封轴承组件时,润滑脂不经意间会被它溶解,密封的轴承将会受到不可逆的损害,并最终使仪器无法工作。

应检查温度探针,根据 NIST 溯源设备的要求,保证它在合适的误差范围内,通常在  $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$ 。

也应该检查一下电路板、电线等等,以保证它们的清洁、无腐蚀和连接完好。

除了上述系统部件的检查外,水槽也应该进行清理,并按照加热器/循环器系统的要求重新蓄水到适当的高度水平,并加入除藻剂。大多数除藻剂可以在下一次必要的清理之前三到四周起到防止藻类繁殖的作用。

### (4) 溶出杯差异、振动和溶解气体的控制

机械校正程序中主要关注的一个问题是无法确定不能接受的溶出杯差异、振动或者溶解气体的水平。泼尼松 PVT 片已经被证明对这些因素敏感,因此直到有了适当的规范、误差限和程序可以去测量和定量它们之前,许多实验室在单独将仪器校验转移到机械校正时都比较犹豫。这里的每一个参数都可以被控制到一定程度,这将有助于溶出仪的正确认证。FDA 声明制造商“应该实施适当的测量来控制下列认识到的显著影响溶出实验变异的因素来源<sup>2</sup>”。这意味着实验室必须有书面和认证的程序来测量和控制这些造成显著变异的因素来源。

#### 溶出杯

溶出杯差异是溶出实验中最需要控制的方面之一,被认为是溶出环境中造成差异的最大原因<sup>7</sup>。采用 USP PVT 校验时溶出杯差异会导致非常高的 CV%,比如在同一台仪器上使用不同厂家的溶出杯时。为了减小溶出杯差异,溶出单元使用的所有溶出杯都应该选择同一供应商的。另外,不仅要检查各溶出杯的 COC 是否满足 USP 标准,还要对这一组溶出杯间的差异进行评价。在每次运行前,还要对溶出杯的状况和清洁度进行检查,这一点将在运行前分析人员检查部分进行更详细的讨论。

## 振动

USP、FDA 和 ASTM 程序对振动的唯一要求就是“没有明显的振动”。最初的 PhRMA 协作研究建议使用一种校正片进行维护，直到建立了一个明确的振动规范。虽然一项由 FDA 领导的确定振动规范和误差限的协作正在进行，但本文发布时仍没有关于评价振动可用的规范出台。

振动是影响溶出很重要的一个因素，可以导致结果变化，并且，根据振动源的不同，它会对浆法和篮法分析产生不同影响。我们很难为多种原因的振动制定一个振动限。振动实际上是一种关于正弦波和与波形方向有关的向量的抵消和加和效应的紊乱的量化。对频率和振幅的变化也必须有所考虑。振动可以是持续性的，也可以是间歇性的，所以不清楚多大累积的振动是可以接受的，也不知道对于一个间歇性振动的限度是多少。因此，为了保证合适的溶出环境，振动必须尽量控制。

持续的振动通常因溶出仪自身的原因造成，如有缺陷的水浴循环器，或者附近设备的影响。溶出仪和循环器振动可通过适当的预防性维护来控制，尤其是查看皮带和转轴的磨损情况，以及保持系统适当的润滑。溶出仪不应与公认可引起振动的设备靠得很近，如通风橱、真空泵、振荡器、超声波清洗器，甚至是一台播放音乐的收音机。间歇性振动也应该尽量控制。溶出仪应该放置在实验室里不容易受到因人

员频繁走动、关门或者靠近邻屋有重型机器运行的墙壁等振动干扰的地方。甚至公路、铁路和建筑工地都会对溶出仪的性能产生极大影响。也可以通过在溶出仪脚部放置减震垫控制振动在一定程度内，这将有助于限制来自环境的振动，减小对溶出仪实验性能的影响。请记住振动可以通过实验台自身长距离进行传输。

## 溶解气体

溶解气体被认为是溶出实验中另一个需要严格控制的重要方面。溶解气体能够导致相当大的变化，并且可以改变水流动力学状态、介质中的颗粒分布，以及造成一些其它的影响。一个合适的脱气方案，比如为了降低溶解气体在 6 ppm O<sub>2</sub> 以下，需要执行 USP <711> 中规定的在 41 °C 时用 0.45 μm 滤膜真空过滤脱气的操作。其它介质脱气的方法包括通氮气、真空下超声，以及介质制备装置。当使用一个非 USP 脱气方法时，应采用一个总溶解气体测量计检查介质，以确保脱气达到适当的水平。

一旦介质制备好，加热并脱气后，应立即将它倒入溶出杯中。

因为当介质放置时，它就会开始从环境中吸收气体。将介质倒入溶出杯的操作应尽量轻缓，以防止介质再混入气体，而称取介质可以进一步帮助防止介质再吸收气体，因为这样您可以将介质从总溶液中直接倒入溶出杯。

操作要点是必须脱气充分，这样当测量介质含气状况和倒入溶出杯时，介质溶气水平仍可保持在远低于饱和水平，这将避免气泡在溶出杯和搅拌浆表面，以及转篮网眼等处生成。整个溶出实验中，脱气经常不被认为是一个关键步骤。沿着覆盖有气泡的表面旋转的颗粒将受到增强的搅动，这会导致出现较高的溶出结果。而转篮网眼处形成的气泡通常会抑制溶出。在出现任何一种干扰实验的情况下，溶解气体都应该从介质中去除<sup>8</sup>。

## (5) 运行前分析人员检查

机械校正程序的最后一部分就是坚持每次实验前对溶出单元进行检查。这些核查将确保搅拌浆、转篮、篮轴和溶出杯都是清洁的，并且处于良好的状态。分析人员还需要确保溶出杯温度的实时测定，并且没有振动出现。

遗憾的是，这可能是正确执行 MQ 最具主观性的部分之一。如果分析人员没有经过适当的培训，不能够识别设备问题，如发现起皮的浆轴、凹陷或畸形的转篮，或者划伤的溶出杯等，变异就会持续产生，MQ 也可能就不会成功地检测到变异源。这些重要的观察必须严格执行和记录，最大程度地保证维持仪器良好的完整性。每次运行之前，分析人员需要对仪器进行适当的检查和记录，以满足这个要求。

## 搅拌浆检查

应对搅拌浆进行检查,以确保它们处于适用状态。不锈钢搅拌浆通常是非常耐用的,但是,我们还是要对它进行检查,以确保搅拌浆上面没有因盐酸和其它溶出介质的腐蚀造成的缺损和污染。PTFE 涂层及类似构成的搅拌浆需要更仔细的检查,看表面是否有剥落和起皮现象,这会改变搅拌浆的表面积,并且也会成为运行间的交叉污染点。

## 转篮检查

转篮应通过几种方法进行检查,以确保其固有的形状不变和清洁。由于转篮很脆弱,故推荐每次使用前均要对它是否有过度摆动、凹陷等进行检查。每次运行在降低转篮进入介质前,以低转速转动转篮,目视观测转篮的摆动状况。假如摆动看起来很高,分析人员就应使用适当的振摆计进行测量。还应该检查转篮两侧及底部筛网是否有凹陷。

对转篮的清洁度也要检查,尤其是转篮上下金属边接缝的地方和网眼处。转篮不应有磨损,并没有锈斑。可以将转篮放入盛有乙醇的烧杯中超声五分钟,即可实现有效和轻缓的清洁,然后将它们于空气中晾干后,放入保护容器中保存。

在运行初期应留心观察,确保转篮下面没有空气存留,否则通过转篮的液流会受到限制,降低溶出性能。

## 溶出杯检查

应在溶出杯干燥时对它进行检查,确保它上面“没有划痕、裂缝、凹坑和残留等”。由于浆杆的下落、高度粗调过程等的影响,溶出杯的划痕、裂缝和凹坑通常容易出现在其半球形部分。还应仔细观察溶出杯的边缘,此处的缺陷会导致溶出杯中心定位和垂直度不准。假如有残渣存在,可以用乙醇去掉浮渣,或者用稀硝酸去除结垢或其它积聚的残渣,这样,溶出杯即可复原。溶出杯上部应“检查,以确保以前实验中使用的任何介质水线标志材料已完全去除<sup>4</sup>”。

## 结论

机械校正程序是 USP PVT 的一个可行的替代方案。当然,实验室必须确认他们不仅要进行各种物理参数的测量,还将一并履行其它 cGMP 要求的程序和控制。通过一系列测量检查的溶出仪,加之一套经过校验的组件和其它实验室控制措施,将有助于保持低的变异性并确保数据的完整性。

## 参考文献

1. PhRMA Subcommittee on Dissolution Calibration: Oates M, Brune S, Gray V, Hippeli K, Kentrup A *et al.*, July-Aug **2000**, Dissolution Calibration: Recommendations for Reduced Chemical Testing and Enhanced Mechanical Calibration, *Pharmacopieal Forum*; 26(4): 1149-1151.
2. The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 – Current Good Manufacturing Practice (cGMP); Guidance for Industry; U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U.S. Government Printing Office: Washington D.C, January **2010**.
3. E 2503-07 Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus; ASTM International; April **2007**.
4. Moore TW, Long Abbott MA, Kentrup WA, Oates MD, Kelley C, Sojkowski SP, 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**, 4, 14-20.
5. Gao Z, Moore TW, Smith AP, Doub W, Westenberger B, and Buhse L, **2007**, Gauge Repeatability and Reproducibility for Accessing Variability During Drug Testing: A Technical Note, *AAPS PharmSciTech*; 8(4): E1-E5.
6. 针对 P11300 的推荐性能验证测试和故障排除, 安捷伦科技公司, 2011 年 8 月, 文献号 5990-8530CHCN
7. Salt, A and Glennon J, Enhance Mechanical Calibration of Dissolution Test Equipment, *Dissolution Technologies*, May **2011**.
8. USP 35 - NF 30, Physical Test <711> Dissolution, p. 299. USP **2012**, Rockville, MD, USA
9. USP Dissolution Toolkit Procedures for Mechanical Calibration and Performance Verification Test Apparatus 1 and Apparatus 2 Version 2.0; March 22, **2010**.

[www.agilent.com/lifesciences/dissolution](http://www.agilent.com/lifesciences/dissolution)

© 安捷伦科技 (中国) 有限公司, 2012  
2012 年 5 月 1 日, 中国印刷  
5990-9866CHCN



**Agilent Technologies**