

分析方法验证、转移和确认概念解析

许明哲, 黄宝斌, 杨青云, 田学波, 白东亭, 王佑春*

(中国食品药品检定研究院 北京 100050)

摘要: 分析方法验证、转移和确认的目的是证明分析方法的适用性, 对保证检测结果的一致性、可靠性和准确性具有重要作用。方法验证、转移和确认的概念不同, 适用范围不同, 在实际工作中存在一些模糊概念, 而且也存在使用不当的情况。鉴于上述情况, 本文详细阐述药品方法验证、方法转移、方法确认的联系、区别、适用范围, 为药品检验相关工作提供参考。

关键词: 分析方法验证; 分析方法转移; 分析方法确认; 药典分析方法; 指导原则

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2015)01-0169-07

Elaboration on the concepts of analytical method validation, transfer and verification

XU Ming-zhe, HUANG Bao-bin, YANG Qing-yun,

TIAN Xue-bo, BAI Dong-ting, WANG You-chun*

(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract: The aim of analytical method validation, transfer and verification is to confirm that the analytical method fits for the intended purpose. Method validation, transfer and verification are very important to ensure the quality, reliability and consistency of analytical results, which is an integral part of any good analytical practice. However, there are lots of confusion and misunderstanding on concepts and application scopes of method validation, transfer and verification in practical works. This paper elaborates the correlation, differences and application scopes of method validation, transfer and verification, so as to provide a reference for the relative work of drug quality control.

Keywords: analytical method validation; analytical method transfer; analytical method verification; compendial method; guideline

分析方法验证、转移和确认的目的是证明所采用的分析方法适合于相应检测要求和目的, 被测样品质量可控, 保证得到一致、可靠和准确的测定结果, 同时也证明检验人员有能力操作分析方法。方法学验证、转移和确认是建立和重现一个好的分析方法不可缺少的重要组成部分, 通过方法学验证、转移和确认, 可以对采用该方法所得到的检测结果的质量和可靠性进行判断。

1 分析方法验证、转移和确认相关的指导原则和法规要求

目前国内外和分析方法学有关的指导原则和技术文件中, 大部分都是阐述分析方法验证的内容, 很少有专门阐述分析方法转移和确认的文件^{[1-8, 10-13][9]983}。美国、欧盟、日本、澳大利亚、中国等国家和地区的药

品监管机构以及“人用药品注册技术要求国际协调会”(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)、世界卫生组织(World Health Organization, WHO)、国际标准化组织(International Organization for Standardization, ISO)等国际组织都有专门的关于方法学验证的指导原则^[1-7]。其中美国食品药品监督管理局(U. S. Food and Drug Administration, FDA)在2000年和2001年分别发布了“化学药品分析步骤和分析方法验证指导原则”和“生物分析方法验证指导原则”; 欧洲药品监督管理局(European Medicines Agency, EMA)于2004年发布的GMP指导原则对分析方法验证有明确的要求, 并于2011年7月21日发布了“生物分析方法验证指南

* 通信作者 Tel: (010) 67095921; E-mail: wangyc@nifdc.org.cn

第一作者 Tel: (010) 67095918; E-mail: xumzhe@nifdc.org.cn

(guideline on bioanalytical method validation)”, 2012年2月1日生效,用于药代动力学和毒代动力学研究中生物样品定量测定的分析方法验证。

ICH在1995年和1996年分别发布了Q2A“分析步骤验证—定义和术语”和Q2B“分析步骤验证—方法学”;ISO 17025于2005年发布的“检测和校准实验室通用要求”第“5.4.5”章节中对分析方法验证提出了非常具体的规定和要求^[4-7]。另外,美国药典(U. S. Pharmacopoeia, USP)、欧洲药典(European Pharmacopoeia, EP)、日本药局方(Japanese Pharmacopoeia, JP)和中国药典(Chinese Pharmacopoeia, ChP)都有专门的附录刊载分析方法验证指导原则^[8,10-12]^{[9]983}。

关于方法学确认,ISO 17025:2005通篇只在“5.4.2”中有一小段描述:“……在进行检测或校准之前,实验室应确认能够正确操作这些标准方法。如果标准方法发生了变化,应重新进行确认”。最早发布相应技术文件专门阐述方法确认的是欧洲药品质量控制实验室联盟(European Official Medicine Control Laboratories Network, OMCL)。其在2005年发布的质量保证技术文件“分析方法验证”中指出^{[9]983}:ICH分析方法验证的指导原则主要是针对制药企业而制定的,规定制药企业在制定药品分析方法时需要验证哪些参数,用于向药品监管机构证明该方法可行,产品质量可控。而欧洲各国的官方药品质量控制实验室从事的日常工作主要是根据药典方法或者标准方法进行药品检测分析,药典方法或标准方法都是经过验证的方法,药品检验实验室在操作时,没有必要再次对方法进行验证。但是药品检验实验室需要证明药典方法或标准方法对本次检验所测品种的适用性,即要进行方法确认。方法确认具体内容和方法的检测类型有关,不同的检测类型(鉴别、杂质分析、含量测定等)方法确认的内容不同。

第1次完整提出方法确认(method verification)这个概念的是USP 32版。USP 32版附录<1226>^{[9]983}中收录了一个新的指导原则“药典分析方法确认”(verification of compendial method),对方法确认的概念、方法确认的适用范围进行了详细阐述,至于方法确认的具体内容,USP没有详细说明,只是给出了以下指导意见:1)通过系统适用性试验证明实验室的操作能力和证明检验系统符合方法要求;2)判断方法的复杂程度;3)确定方法操作的关键步骤和影响检验结果的关键方法学参数;4)根据方法的复杂程度,选择最为关键的几个方法学参数进行考察。

2 药品分析方法的分类

药品质量分析根据被测物的不同,分析方法通常可分为化学药品分析方法(analytical method)和生物检定方法(biological assay or bioassay)^[13]。

化学药品分析方法是指采用分析仪器或者装置,对化学药品(包括中药)中的成分进行定性或者定量检测分析。由于化学药品成分相对单一和结构相对简单,因此,相对应供试品溶液的制备方法和检验检测也比较简单,易于操作,能够影响检验结果的因素比较少,对于同一份样品来说,比较容易获得一致的检验结果。

生物制品(包括疫苗、抗体、细胞因子、酶等)的分析方法通常叫做“生物检定方法”。根据ICH的定义^[4],生物检定的内容包括:测定某个特定器官对某个生物制品的生物学反应、测定细胞水平的生化或者生理学反应、免疫学作用下的酶反应速率或者生物学反应以及配体或者受体结合反应。由于生物制品的复杂性,生物检定方法的范围很广,包括理化分析方法、效价测定方法、细胞活性测定、酶活性测定、免疫测定等,随着新技术和新生物制品的不断出现,生物检定的范围仍在继续不断扩大。由于方法的多样性,长期以来国际上很难形成一个统一的生物检定方法验证指导原则。在日常检验工作和生物检定方法建立的过程中,也缺乏相应的参考标准和指导文件。2013年5月1日开始正式执行的USP 36版,在其附录<1032>“生物检定方法设计和建立(design and development of biological assay)”、<1033>“生物检定方法验证(biological assay validation)”和<1034>“生物检定数据的分析(analysis of biological assay)”中,对生物检定方法的建立和验证进行了比较全面的阐述,这是目前国际上最新,也是内容最为全面的关于生物检定方法验证的指导原则和参考文件,非常具有借鉴意义^{[9]496,511,521}。

除以上提到的化学分析方法和生物检定方法外,有人把专门对生物基质(如血液、血清、血浆或尿液)中的药物或者代谢产物进行定量测定的分析方法叫做生物分析方法(bioanalytical method)^[14-15]。其结果用于评价药物的临床前和临床试验效果,包括生物等效性、生物利用度、药代动力学和毒代动力学等,这对于药品研发来说至关重要,在药品注册时,这些研究材料都要提交给药品监管当局进行审评。

单从分析方法手段和操作过程来说,生物分析方法和化学药品分析方法属于同一范畴,都是采用

分析仪器(液相色谱、气相色谱、质谱等)和手段对被测物进行定性和定量分析。但由于样品的特殊性,相对于化学药品分析方法来说,生物分析方法更加复杂和困难。这是因为生物样品中含有很多复杂的生物基质,这些生物基质对被分析物的准确测定干扰很大,即所谓的基质效应。如何尽可能地消除基质效应,进行合适的样品前处理,是保证生物分析方法准确有效的关键因素。另外生物样品的量一般都非常少,给样品分析和方法验证带了很多不便;再者,由于生物分析方法的结果用于计算药代动力学结果,进而评价药物在体内的行为,因此对生物分析结果的准确性和可靠性要求非常高。正是基于以上特点,相对于化学药品分析方法,生物分析方法的验证、转移和确认更加复杂和烦琐。但由于采用的分析手段和试验操作基本上一致,因此两者方法验证、转移和确认的基本原则和验证项目总体上是一致的。

3 方法验证、方法转移和方法确认概念解析

各国药品监管机构发布的指导原则以及 ISO 17025 的规范性文件中关于方法学验证的内容中,一般都会提到以下 3 个概念:方法验证(method validation)、方法转移(method transfer)和方法确认(method verification),三者既相互联系又有区别,都是为了保证检验方法适合于检验、被检样品质量可控,同时确保检验人员有能力操作方法;但由于检验目的、检验人员、检验环境等因素的不同,以上 3 个概念的内涵和侧重点又有所不同。由于国内关于方法学验证、转移和确认的内容大部分都是由英文版本翻译而来,不同检测领域的译者和专家在翻译过程中理解程度和术语用词都不尽相同,另外,除方法学验证外,目前国内外很少有专门阐述方法转移和方法确认的公开指导原则和技术文件。以上原因导致国内药检系统实验室质量管理人员和检验人员对方法验证、转移和确认的概念不清,理解混乱,尤其是方法确认,各地药检人员在实际工作中缺乏明确统一的指导,具体做法不尽一致,造成了很多不必要的重复劳动,且浪费资源。本文结合国际上有关的指导原则对这 3 个概念进行解析。

3.1 方法验证 WHO、FDA、USP 和 ISO 17025 对于分析方法验证的定义和解释基本一致,其核心是实验室通过试验设计和测试,证明被验证的方法适用于该方法拟定的检测用途。从这个定义可以看出,方法验证主要由方法建立者进行,方法建立者必

须要证明所建立的方法能够满足期望的检测用途。由于大部分药品质量控制方法是由生产企业建立,因此方法学验证的工作大部分是由企业的分析方法研发部门来进行。制药企业在研发产品的过程中,随着产品研发过程的不断深入,产品的质量控制方法也在根据产品的变化而不断调整和优化,最终形成一个终产品质量控制方法。企业的研发部门在建立质量控制方法时,需要对该方法进行充分的验证,以证明所建立的质量控制方法能够达到控制本产品质量的目的。在方法验证的过程中,为了证明方法可行,就要对方法学涉及的相关参数进行验证,具体验证哪些参数和方法的用途有关。

许多国家和地区的药品监管机构以及国际组织都有各自的分析方法验证指导原则,这些指导原则中要求的验证参数也不尽相同,而且不同指导原则对有些参数的定义也存在差异,为了能够有一个统一的术语和定义,来自欧盟、美国和日本药品监管机构和制药工业的专家组成 ICH 工作小组制定了方法学验证参数定义、验证要求,形成了 ICH 相关指导原则,该原则是目前方法学验证最具代表性的一个指导原则。表 1 中列出了 ChP、USP、EP 和 ISO 17025 中定义和要求的方法学验证参数。同时,由于方法的检测目的不同,各方指导原则对于不同检测目的的方法所要求的验证的参数也有所不同,表 2 中列出了 ICH 指导原则中规定的不同检验目的需要验证的参数。

表 1 不同国际组织和药典要求的方法学验证参数

Tab. 1 Validation parameters required by different organizations and pharmacopoeias

参数(parameter)	机构(organization)
专属性/特异性(specificity)	USP、EP、ChP、ICH
选择性(selectivity)	ISO 17025
精密度(precision)	USP、EP、ChP、ICH
重复性(repeatability)	ICH、ChP、ISO 17025
中间精密度(intermediate precision)	ICH、ChP
重现性(reproducibility)	ICH、ChP、USP 和 ISO 17025
准确度(accuracy)	USP、EP、ChP、ICH、ISO 17025
线性(linearity)	USP、EP、ChP、ICH、ISO 17025
范围(range)	USP、ChP、ICH
检测限(detection limit)	USP、EP、ChP、ICH、ISO 17025
定量限(quantitation limit)	USP、EP、ChP、ICH、ISO 17025
耐用性(robustness)	USP、EP、ISO 17025
粗放性(ruggedness)	USP、ChP、ICH

表2 ICH 指导原则中规定的不同检验目的需要验证的参数
Tab. 2 Validation parameters required by ICH guidelines

参数 (parameter)	杂质测定(impurity test)			含量测定(assay)
	鉴别(identification)	定量(quantification)	限度(limitation)	
准确度(accuracy)	—	+	—	+
精密度(precision)				
重复性(repeatability)	—	+	—	+
中间精密度(intermediate precision)	—	+	—	+
重现性(reproducibility)	—	+	—	+
专属性(specificity)	+	+	+	+
检测限(detection limit)	—	—	+	—
定量限(quantitation limit)	—	+	—	—
线性(linearity)	—	+	—	+
范围(range)	—	+	—	+

3.2 方法转移 一个实验室建立了分析方法并经过验证后,当其他实验室(方法接收实验室)在使用这个方法进行检验检测时,就牵涉到方法在2个不同实验室之间的转移问题,接收方法的实验室需要证明其能够成功地在本实验室中运行该方法,这就是所谓的方法转移。常见的方法转移情况有:分析方法由公司的研发实验室转移到质控实验室;由于生产线转移使分析方法从A生产地点转移到B生产地点;分析方法由某公司转移到合同公司;由于X公司购买了Y公司的产品,方法由Y公司转移到X公司。目前,很多大型跨国制药企业都建立了其内部的方法学转移指导文件和规程,但没有一个官方指导原则来具体说明接收方法的实验室如何具体操作。唯一比较有名的一个指导性文件是2009年美国药典附录专家委员会在美国药典论坛上发表了一篇题为“分析方法转移—新附录的建议”的论述性文章^[16]。

方法转移这个概念包含3个要素,即方法建立实验室、方法接收实验室和比对性测试。所谓的转移,就必须至少包括2个实验室,即方法建立实验室和方法接收实验室。方法建立实验室负责分析方法的建立和验证,当其他实验室需要按照已经建立好的方法进行检验检测时,这些实验室统称为方法接收实验室。方法接收实验室需要证明其能够成功地在本实验室操作该方法,最常用的方式就是比对性测试,如果接收实验室采用该方法对样品测定的结果与方法建立实验室测定的结果两者之间比对的结果符合转移之前确定的相关接受标准,就说明方法接收实验室能够和方法建立实验室一样有能力成功

地操作此方法,方法转移成功。被测样品的数量与方法的重要性、复杂性和接受实验室此前是否有操作此类方法的经验有关。在方法转移之前,要注意确保方法接收实验室的工作人员对方法中涉及的关键参数有详细的了解。另外很重要的是建立一份详细的转移步骤程序,确保双方实验室有关人员之间有良好的沟通。转移程序要说明检测内容和双方实验室的职责,同时要确定各参数的转移可接收范围。

比对性测试中考虑的因素包括:被测样品的数量、批次(比如2~5批),被测样品的浓度级别(比如1~3个浓度),重复测定次数(比如4~6次),被分析物个数(比如1~2个),分析时间(比如2~5d),来自1个或多个企业的分析仪器(2个实验室都用相同的仪器)。

对于我国药品检验所来说,涉及方法转移的一项日常工作就是进口药品质量标准复核。根据我国《药品注册管理办法》规定,当国外药品申请在中国注册上市时,需要报送3批样品在中国食品药品检定研究院或各口岸药品检验所进行进口药品质量标准复核,同时提交相应的分析方法、方法学验证资料以及3批样品的出厂检验结果。复核过程通常是在对3批样品进行分析检验的基础上判断企业的分析方法是否可行,产品质量是否可控,提出具体复核意见,最终制定出药品进口注册质量标准。对于有些处方成分较多、分析方法复杂的品种,在制定进口注册质量标准中的某些检验项目时(比如含量测定或有关物质测定),会按照企业质量标准起草进口注

册标准中的检验方法,不做改动。这种情况就是方法转移过程,涵盖了方法转移的3个要素。方法建立实验室是生产企业的研发实验室或质控实验室,方法接收实验室是进口药品质量标准复核实验室。在复核过程中有一个很重要的步骤就是复核实验室将3批样品测定的结果与企业的测定结果进行对比,一方面证明方法在不同实验室对产品质量的可控性,另一方面证明方法的可行性(即复核实验室能够成功地操作企业建立的分析方法)。

3.3 方法确认 在日常检验工作中,经常将方法确认和方法转移以及方法验证这3个概念相混淆,尤其是方法确认,大家的理解参差不齐,做法各异。方法确认的核心有三点:第一:方法确认必须是对药典分析方法或者法定分析方法进行确认;第二:证明药典分析方法或法定分析方法适用于被测样品,被测样品的质量可控,方法可行;第三:证明方法使用人员有能力成功地操作药典分析方法或者法定分析方法。

关于方法确认,目前,WHO、ISO 17025、美国FDA以及USP发布的指导原则对于上述第一点是非常一致的,只要说到方法确认,一定是对药典分析方法或者法定分析方法进行确认。对于第二点和第三点来说,WHO和美国USP、FDA的定义在侧重点方面各有不同。WHO在药品质量控制实验室操作规范(good practice for quality control laboratories, GPCL)中明确指出:方法确认是证明一个药典分析方法或者经过验证的法定分析方法适用于本次检验的过程。WHO的定义侧重于强调第二点,即证明药典分析方法对产品的适用性。ISO 17025和美国FDA、USP对方法确认的定义基本上可以总结为:检验实验室和方法使用者应该证明其对药典方法有充分的了解并且有能力重现药典方法。可见,ISO 17025和美国FDA、USP对方法确认的定义侧重于第三点,即强调检测实验室和检验人员操作药典方法的能力。如果将WHO和美国USP、FDA的定义结合起来,就是一个相对完整的方法学确认的定义,即:方法确认的目的是证明药典分析方法或法定分析方法适用于被测样品,被测样品的质量可控,方法可行,同时还证明方法使用人员有能力成功地操作药典分析方法或者法定分析方法。

通过以上概念的解析可以看出,药品检验实验室在采用药典分析方法或者法定分析方法进行检验

时,不需要再对方法进行验证,但是需要进行方法确认,以证明承检实验室能够正确地操作药典方法。具体确认需要进行哪些内容,则没有明确的规定,仅根据方法本身的特点和检验人员对方法操作的熟练程度由检验实验室自己确定。USP在其附录<1226>“药典分析方法确认(verification of compendial methods)”中对药典分析方法确认需要确认哪些内容给出了以下指导意见:1)通过系统适用性试验证明实验室的操作能力和证明系统符合方法要求;2)判断方法的复杂程度;3)确定方法操作的关键步骤和影响检验结果的关键方法学参数;4)根据方法的复杂程度,选择最为关键的几个方法学参数进行验证。

从USP的阐述可以看出,系统适用性试验是一个重要的方法学确认内容,通过系统适用性试验来证明实验室的操作能力和证明系统符合方法要求,但是方法确认仅仅做系统适用性试验还不够,完整的方法确认相当于对方法的适用性进行考察,就是实验人员根据对方法的理解,除了系统适用性试验外,还要选择几个认为对该方法来说最为关键的方法学参数进行考察。方法验证、方法转移和方法确认的联系与区别见表3。

4 方法学验证、转移和确认具体实例^[17]

2003年日本藤泽公司申请注册进口他克莫司软膏剂(2种规格:30 g:0.03%·支⁻¹和30 g:0.1%·支⁻¹),用于治疗过敏性皮炎。笔者所在实验室承担了进口注册质量标准复核工作。按照要求,藤泽公司报送2个规格各3批样品、空白软膏基质、含量测定和有关物质测定所需标准物质,并提交了质量标准、方法学验证资料及3批样品的出厂检验结果。

下面以他克莫司软膏剂的含量测定为例来说明方法验证、方法转移和方法确认的整个过程。

4.1 方法验证 本品采用HPLC法进行含量测定。鉴于软膏样品的特殊性和本品含量测定方法的复杂性,复核实验室决定在重现企业分析方法的基础之上按照企业质量标准起草进口注册质量标准。由于含量测定方法由企业建立,因此企业在提供质量标准的同时也提供了完整的HPLC法含量测定的方法学验证资料和数据。复核实验室对企业的方法学验证资料和数据进行了审核,认为企业的含量测定方法学验证结果表明该法对产品的质量可控。

表 3 方法验证、方法转移和方法确认的联系与区别

Tab. 3 The correlations and differences of method validation ,transfer and verification

	主要目的 (purpose)	主要内容 (main contents)	负责方 (implemented by)	适用范围 (application scope)
方法验证 (method validation)	证明方法适用于拟定用途 ,被 测样品质量可控(to demon- strate that the method is suit- able for the intended use)	按照方法的用途 ,对方法学 验证参数进行全部或部分 验证(validate all or part of the mythology parameters)	方法 建立 实验 室 (method devel- opment laborato- ry)	首次建立的方法; 有问题需要重 新进行验证的方法(new meth- od methods which require revali- dation)
方法转移 (method transfer)	证明方法接收实验室能够成 功的操作方法建立实验室 建立的经过验证的方法(to demonstrate that the method receiving laboratory could ap- propriately operate the method developed by transferring la- boratory)	方法接收实验室选择典型批 次的样品进行检测 ,并与 方法接收实验室检测结果 进行 比 对 (representative samples are analyzed in the transferring and receiving laboratories)	方法 接 收 实 验 室 (method receiv- ing laboratory)	某些进口药品质量标准复核 ,企 业内部分分析方法由研发部门转 移到质控部门; 企业位于不同 地点的生产工厂之间的方法转 移; 委托检验(A 企业委托 B 公 司检验) (specification verifica- tion of imported medicines ,meth- od transferred between R&D la- boratory and QC laboratory ,meth- od transferred between manufac- turing plants ,and contract test)
方法确认 (method verification)	证明药典方法或法定方法适 用于被测样品的质量控制; 证明检验人员有能力正确 操作药典方法或法定方法 (to demonstrate that compen- dial method is suitable for the intended purpose ,and to dem- onstrate that the analyst is ca- pable of performing the test)	根据方法的用途和方法的复 杂程度 ,选择性地选择对 检测结果影响最大的关键 方法学参数进行考察(se- lect some critical parameters to validate according to the complexity and intended use of the method)	药 检 所 (official medicine control laboratories)	按照药典方法或法定方法进行的 药品质量检验(medicine is ana- lyzed by employing compendial methods)

4.2 方法转移 鉴于该品种处方和含量测定方法的复杂性 ,复核实验室决定起草的进口注册质量标准中含量测定方法按照企业方法制定 ,不做改动。复核实验室根据企业提供的含量测定方法 ,对企业提供的 2 个规格 6 批样品进行了检验 ,并将检验结果与企业提供的出厂检验结果进行了比对 ,见表 4。这个过程就是一个完整的方法转移过程 ,方法建立实验室是日本藤泽公司研发实验室 ,方法接收实验室是复核实验室 ,检验结果的比对结果表明 2 个规格共 6 批样品 ,复核实验室的检验结果与企业出厂检验结果之间的误差均在 1.5% 之内 ,满足了预先设定的该品种含量测定方法差异的限度(误差不得过 2%) ,说明复核实验室有能力正确操作方法建立实验室建立的含量测定方法 ,方法转移成功。在此基础上 ,复核实验室根据企业质量标准起草了他克莫司软膏剂含量测定进口复核质量标准 ,并上报国家食品药品监督管理局批准。

表 4 复核实验室和企业出厂检验含量测定结果比对
Tab. 4 Test resultcomparison between OMCL and
quality control laboratories in manufacturers

规格 (strength) / %	批号 (batch No.)	复核实验室测定含量 (assay result of OMCL) /%	企业含量 (assay result of manufacturer) /%
0.03	12711	103. 1	103. 1
	13041	102. 4	101. 3
	13131	102. 1	102. 9
0. 1	12741	100. 1	101. 1
	12761	100. 8	99. 3
	12771	99. 2	99. 7

4.3 方法确认 该品种注册申请成功后 ,由某口岸进口 ,口岸药品检验所根据国家食品药品监督管理局批准的进口药品注册质量标准进行通关检验。在检验过程中 ,鉴于含量测定方法的复杂性 ,该口岸

药品检验所经常就检验细节和注意事项与方法起草单位(复核单位)进行沟通交流,双方一致认为:由于含量测定供试品溶液制备过程中涉及到较为复杂的软膏前处理过程(软膏称量、有机溶剂提取、水浴、冰浴和离心等步骤),对检验结果影响最大的一个关键方法学参数是精密度(包括中间精密度),因此,口岸药品检验所在根据进口注册检验标准对他克莫司软膏剂进行通关检验时,除了系统适用性之外,还要对方法的精密度进行考察,以充分保证口岸药品检验所能够正确地按照进口注册检验标准进行通关检验。以上过程就是一个典型的方法确认过程,首先口岸药品检验所根据国家食品药品监督管理局批准的进口注册检验标准进行检验,也就是说检验标准是法定标准,进口检验时需要进行方法确认。根据方法的特点,确定关键的方法学参数并对其进行考察,以保证方法的正确操作。

5 结语

药品分析方法验证、转移和确认的目的是证明所采用的分析方法适合于相应检测要求和目的,被测样品质量可控,保证得到一致的、可靠的和准确的测定结果,同时也证明检验人员有能力成功地操作分析方法。一个好的分析方法,对于获得准确可靠的检验结果至关重要。目前国内外关于分析方法验证的指导原则和技术文件很多,但是关于方法转移和确认的内容很少;同时,由于国内很多技术文件都是由英文翻译过来,而译者的工作背景、语言用词以及在理解程度上的不同,也造成国内对方法验证、转移和确认概念不清,理解不到位;另一方面,现有的文件和指导原则大都是阐述原则性和定义的内容,很少有具体实例,广大药检工作者在实际工作中形成了“指导原则每个字都认识,但是实际工作还是不知道如何做”的局面。希望通过本文的介绍,能帮助国内药品质量控制人员理清概念,在实际工作中做到理论结合实际,并加以具体应用。

参考文献

- [1] Guidance for Industry: Analytical Procedures and Methods Validation: Chemistry, Manufacturing, and Controls and Documentation [EB/OL]. 2000 [2014-08-01]. <http://www.drugfuture.com/library/ShowArticle.asp?ArticleID=69>
- [2] Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation [EB/OL]. 2001 [2014-07-21]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm368107.pdf>
- [3] Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology [EB/OL]. 2003 [2014-07-18]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002662.pdf
- [4] ZHOU HJ(周海钧). Technical Requirements for Registrations of Pharmaceuticals of Human Use(药品注册的国际技术要求) [M]. Beijing(北京): People's Medical Publishing House(人民卫生出版社) 2006
- [5] ChP 2010. Vol II(中国药典 2010 年版, 二部) [S]. 2010: Appendix(附录) 194
- [6] WHO Technical Report Series 937 [EB/OL]. 2006 [2014-08-03]. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf?ua=1
- [7] General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories(ISO/IEC 17025) [EB/OL]. 2005 [2014-07-12]. http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=39883
- [8] OMCL network of the council of Europe quality assurance document: Validation of analytical procedures [EB/OL]. 1999 [2014-07-11]. <http://www.edqm.eu/en/quality-management-guidelines-86.html>
- [9] USP 36-NF 31 [S]. 2013: 983, 496, 511, 521
- [10] USP 32-NF 27 [S]. 2009: 736
- [11] EP 7.1 [S]. 2011: 3
- [12] JP 16 [S]. 2011: 2159
- [13] WANG YC(王佑春). Research and Evaluation on AIDS Vaccine(艾滋病疫苗研究与评价) [M]. Beijing(北京): Science Press(科学出版社) 2013: 227
- [14] SHAH VP, MIDHA KK, DIGHE S, et al. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. Conference report [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 1991, 16(4): 249
- [15] SHAH VP, MIDHA KK, FINDLAY JW, et al. Bioanalytical method validation—a revisit with a decade of progress [J]. Pharm Res, 2000, 17(12): 1551
- [16] PAPPAS H. Transfer of analytical procedures: a proposal for a new general information chapter [J]. United States Pharmacopeial Forum 2009, 35(6): 1380
- [17] XU MZ(许明哲), YIN LH(尹利辉), HU CQ(胡昌勤). Content determination and content uniformity of tacrolimus ointment by HPLC(HPLC 法测定他克莫司软膏剂含量及含量均匀度) [J]. Chin J Antibiot(中国抗生素杂志) 2005, 30(12): 748

(本文于 2014 年 8 月 27 日收到)