

分析方法验证的接受标准

鉴别测试

对于 HPLC, TLC 或者 GC 等色谱鉴别法的专属性而言, 接受标准应该是色谱峰与斑点的分离, 至于分离度达到多少, 可参考药典上 HPLC 章节的内容, **分离度通常应该大于 1.5**;

至于紫外和红外的鉴别法, 被测物质的特征图谱应该与标准物质响应相同, 能清晰地与相似物区分, 通常可采用全波长范围内的扫描, 比较**图谱的一致性**, 并且找 1~2 个特征吸收峰, 不同物质特征吸收峰的峰值差异通常可定义为 $\pm 2\text{nm}$;

含量测定之一溶出度方法验证接受标准

溶出度的方法验证本质上属于含量测定, 所以需要对精密度/重复性, 中间精密度, 专属性, 线性, 范围, 准确度, 稳定性等指标进行验证。

精密度通常需要采用 6 个以上的供试品溶液, 通常仪器分析的**相对标准偏差标准是不大于 2.0%**;

专属性的要求与上述鉴别试验的要求类似, 但对于溶出而言, 需要考虑空白片的影响, 通常**空白片的影响接受标准是不大于 3.0%**;

溶出度考察线性需要有不少于 6 个浓度的样品，**相关系数不小于 0.990，截距不大于 5%，剩余标准差不大于 2.5%。**这里需要说明的是截距允许正，也允许负，是指的一个绝对值，后面的两个百分数指标是指与回归线的 y 值对应于完全溶出 ($x=100\%$) 时的浓度的比值。

范围无论是对于篮法还是桨法，建议采取的标准是**低于标准的 20%到标示量的 120%**

准确度的平均值主要考察的是回收率以及回收率的相对标准偏差，**回收率应该在标示量的 95%~105%之间，相对标准偏差应该不大于 2.5%，**准确度的回收率考察往往是方法验证过程中的一个难点。

稳定性无论是对于供试溶液，还是对于标准品溶液，在规定的时间内 的变化应该不大于 2.0%。

含量测定之二基于色谱|光谱法的含量测定接受标准

精密度/重复性通常需要采用 6 个以上的供试品溶液，通常仪器分析的**相对标准偏差标准是不大于 2.0%**；但原料药的分析有可能会有一个更高的精度度/重复性要求，相对标准偏差标准可以采用不大于 1.0% 或 1.5%设定。

中间精密度在溶出的方案中并没有明确建议，可以自行制订，但对于基于色谱|光谱法的含量测定中间精密度要求通常是**不少于 4 个样品分析，相对标准偏差不大于 2.0%**。

专属性的要求与上述溶出的专属性试验的要求类似，但对于制剂分析而言，需要考虑空白片的影响，通常**空白片的影响接受标准是不大于 3.0%**；同时应该证明含量测定成份的色谱峰中不包含其他成份，不会对含量分析产生干扰。

溶出度考察线性需要有不少于 6 个浓度的样品，**相关系数不小于 0.998 或 0.995，截距不大于 2.0%，剩余标准差不大于 2.0%**。相关系数、截距的要求比溶出度高了不少。

与溶出度一样，这里的是截距允许正，也允许负，是指的一个绝对值，后面的两个百分数指标是指与回归线的 y 值对应于标示量 (x=100%) 时的浓度的比值。

范围建议采取的标准是至少标示量 100%溶液的**80%到 120%**

准确度的平均值主要考察的是回收率以及回收率的相对标准偏差，对于制剂的含量分析准确度而言，建议采用 3 个浓度，每个浓度 3 份样

品进行测试，回收率建议应该在标示量的 98.0%~102.0%之间，相对标准偏差应该不大于 2.0%。

稳定性无论是对于供试溶液，还是对于标准品溶液，在规定的时间内 的变化应该不大于 2.0%。

含量测定通常也需要建立系统适用性实验的方法，这个方法是为了保证一定的耐用性。

建议大家可以深入思考一下，为什么溶出度和含量分析在接受指标上的差异上会比较大。

文章分析方法验证的接受标准（上）中介绍了鉴别试验，溶出度以及活性成份及含量测定时分析方法验证的接受标准，今天继续来看看制剂的含量均匀度方法验证以及杂质的定量测定方法验证的接受标准，再次强调一下，这个标准并不是放之四海而皆准的金标准。

制剂的含量均匀度方法验证

制剂的含量均匀度的接受标准与昨天文章中提到的活性成份及含量测定时分析方法验证的接受标准在精密度/重复性，中间精密度和专属性的要求上差别不大，大家可以参见下面的表格：

线性的要求比传统的含量测定线性的要求要低，只要**线性系数不小于 0.990**即可，并且线性的截距的要求比较低，建议的标准是不大于 5.0%。

范围的要求也比较宽，建议的标准是**至少为标示量的 70%~130%**。

制剂的含量均匀度多了一项比较特殊的项目是对滤芯的验证，**要求未过滤（离心）和过滤的样品之间的差异不大于 2.0%**，对这个指标的考察其实要取决于方法中是否使用到滤芯，从某种程度上来说，我的理解这个指标可以认为是方法的耐用性考察的一个方面。

杂质的定量测定方法验证

对于杂质的定量测定，精密度与重复性的要求都是至少 6 个样品，但对于不同限度的情况下，相对标准偏差的范围是不同的：

- 1) 限度小于 0.1%的情况下，推荐的相对标准偏差不大于 30%；
- 2) 限度小于 0.2%又大于第一种情况下，推荐的相对标准偏差不大于 20%；

- 3) 限度小于 0.5%又大于第二种情况下, 推荐的相对标准偏差不大于 10%;
- 4) 限度小于 5%又大于第三种情况下, 推荐的相对标准偏差不大于 5.0%;
- 5) 限度大于等于 5%的情况下, 推荐的相对标准偏差为 2.5%

中间精密度与上述指标相比, 又有了一定程度的加宽:

- 1) 限度小于 0.1%的情况下, 推荐的相对标准偏差不大于 40%;
- 2) 限度小于 0.2%又大于第一种情况下, 推荐的相对标准偏差不大于 30%;
- 3) 限度小于 0.5%又大于第二种情况下, 推荐的相对标准偏差不大于 15%;
- 4) 限度小于 5%又大于第三种情况下, 推荐的相对标准偏差不大于 7.5%;
- 5) 限度大于等于 5%的情况下, 推荐的相对标准偏差为 4.0%

没有深入地去思考过这样的标准制订的依据, 但想来多半和统计学是有一定关系的。

线性中相关系数的要求对于制剂和原料药的杂质定量测定也有不同的要求, 分别是不小于 0.990 以及不小于 0.998,

截距要求则是不大于对应于允许限度（杂质标准）时的浓度比值的25%，

剩余标准差是以限度 0.5%和 5%为标准，小于 0.5%限度的情况下，剩余标准差为不大于 10%，0.5%~5%之间，剩余标准差为不大于 5.0%，限度大于等于 5%的情况下，剩余标准差为 2.5%。

检测限的信噪比之前提到过应该不小于 3：1，在这种情况下，相对标准差为不大于 20%，测量的数量为大于等于 5 个样品；

定量限的信噪比之则应该不小于 10：1，在这种情况下，相对标准差为不大于 10%，测量的数量为大于等于 5 个样品；

杂质定量的范围需要在报告限或定量限到杂质定量标准的 120%

关于准确度，稳定性，不再用文字表述了，大家可以参考下面的这张图表：

验证内容	接受标准
准确度 - 回收率 (平均值)	($n=9$, 3 个浓度, 每个浓度三份样品) 限度 $<0.5\%$: 80% ~ 120% $0.5\% \leq \text{限度} < 5\%$: 90% ~ 110% 限度 $\geq 5\%$: 95% ~ 105%
- 回收率的 S_{rel}	($n \geq 9$, 至少 3 个浓度, 每个测 3 次) 限度 $<0.5\%$: $S_{rel} \leq 10\%$ $0.5\% \leq \text{限度} < 5\%$: $S_{rel} \leq 5.0\%$ 限度 $\geq 5\%$: $S_{rel} \leq 2.5\%$
稳定性 - 供试品溶液 - 标准品溶液	限度 $<0.5\%$: 变化值 $\leq 20\%$ $0.5\% \leq \text{限度} < 5\%$: 变化值 $\leq 10\%$ 限度 $\geq 5\%$: 变化值 $\leq 5\%$ 没有新的色谱峰出现 储存期变化值 $\leq 5\%$



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE