**试验方案**

sbk002及硫酸氢氯吡格雷原料药

给药制剂分析方法学验证试验

**研究机构**

|  |  |
| --- | --- |
| 名称： | 苏州华测生物技术有限公司 |
| 地址： | 江苏省昆山市高新区元丰路166号 |
| 电话： | 0512-36801688 |

**委托单位**

|  |  |
| --- | --- |
| 名称： | 成都施贝康生物医药科技有限公司 |
| 地址： | 成都高新区（西区）西芯大道17号 |
| 电话： | 028-62532315 |

试验方案签字页

专题名称：sbk002及硫酸氢氯吡格雷原料药给药制剂分析方法学验证试验

专题编号：A2018030-FA01

李萍 日期

专题负责人

何艳 日期

QA

# 委托方签字页

本人已理解该试验所依从各GLP法规的相关要求，并已对该研究机构进行评估；确保所提供的供试品和/或对照品的特性信息真实、准确同时也告知了该研究机构本研究供试品和/或对照品的相关安全信息。

本人已确认该研究方案内容并同意实施。

牟霞 日期

委托方负责人（或代表）

目 录

[试验方案签字页 2](#_Toc531615196)

[委托方签字页 3](#_Toc531615197)

[目 录 4](#_Toc531615198)

[1. 基本信息 6](#_Toc531615199)

[**1.1.** **专题名称及编号** 6](#_Toc531615200)

[**1.2.** **试验目的** 6](#_Toc531615201)

[**1.3.** **研究机构** 6](#_Toc531615202)

[**1.4.** **委托单位** 6](#_Toc531615203)

[**1.5.** **试验人员组成** 6](#_Toc531615204)

[**1.6.** **质量保证人员** 7](#_Toc531615205)

[**1.7.** **遵循的法规及技术指导原则** 7](#_Toc531615206)

[**1.8.** **质量保证** 7](#_Toc531615207)

[**1.9.** **试验关键日期** 7](#_Toc531615208)

[2. 试验材料与方法 8](#_Toc531615209)

[**2.1.** **参考品** 8](#_Toc531615211)

[**2.2.** **供试品** 8](#_Toc531615212)

[**2.3.** **主要仪器** 9](#_Toc531615215)

[**2.4.** **主要试剂** 10](#_Toc531615216)

[**2.5.** **相关溶液等的配制** 10](#_Toc531615217)

[**2.6.** **分析方法** 14](#_Toc531615218)

[3. 方法学验证 15](#_Toc531615219)

[**3.1.** **方法学验证内容列表** 15](#_Toc531615221)

[**3.2.** **方法学验证测定序列** 16](#_Toc531615222)

[4. 数据采集和分析 21](#_Toc531615223)

[5. 试验方案及变更、偏离 21](#_Toc531615224)

[6. 总结报告 21](#_Toc531615225)

[**6.1.** **报告拟记载的主要内容** 21](#_Toc531615226)

[**6.2.** **撰写流程** 22](#_Toc531615227)

[7. 资料保存 22](#_Toc531615228)

[**7.1.** **归档时间及档案保存时间** 22](#_Toc531615229)

[**7.2.** **归档内容** 22](#_Toc531615230)

[**7.3.** **保存场所与保存条件** 22](#_Toc531615231)

[8. 主要研究相关的SOP 23](#_Toc531615232)

[9. 主要参考文献 23](#_Toc531615233)

# 基本信息

* 1. **专题名称及编号**

专题名称：sbk002及硫酸氢氯吡格雷原料药给药制剂分析方法学验证试验；

专题编号：A2018030-FA01。

* 1. **试验目的**

对A2018030项目中测定供试品浓度的分析方法进行验证，并对给药制剂的配制方法及稳定性进行考察，确保供试品的质量和配制准确性，为临床前安全评价中发现的问题（如毒性与剂量关系等）提供可靠的科学参考。

* 1. **研究机构**

名称：苏州华测生物技术有限公司；

地址：江苏省昆山市高新区元丰路166号；

邮编：215300；

联系人：夏玉叶；

电话：0512-36801688；

传真：0512-36802288；

电子邮件：[xiayuye@cti-cert.com](mailto:xiayuye@cti-cert.com)。

* 1. **委托单位**

名称：成都施贝康生物医药科技有限公司；

地址：成都高新区（西区）西芯大道17号；

邮编：611731；

联系人：牟霞；

电话：028-62532315；

电子邮件：779061281@qq.com。

* 1. **试验人员组成**
     1. **专题负责人**

姓名：李萍；

地址：江苏省昆山市高新区元丰路166号；

电话：0512-36801688；

传真：0512-36802288；

电子邮件：[liping@cti-cert.com](mailto:liping@cti-cert.com)。

* + 1. **试验主要组成人员**

试验操作：王晓彤、陆明敏、丁伟芳、赵倩；

供试品管理：陈晓艳；

给药制剂配制：刘露露、韩月、石鑫鑫；

数据整理及统计分析：王晓彤、陆明敏。

注：以上人员如有变动，具体信息在原始记录和总结报告中如实体现。

* 1. **质量保证人员**

姓名：何艳；

电话：0512-36801688；

电子邮件：[cti-btc-qa.list@cti-cert.com](mailto:cti-btc-qa.list@cti-cert.com)。

注：以上人员如有变动，具体信息总结报告中如实体现。

* 1. **遵循的法规及技术指导原则**

本试验将遵循的法规及技术指导原则，包括但不限于：

《药物非临床研究质量管理规范》（原CFDA，2017年09月）；

《非临床安全性评价供试品检测要求的Q&A》（原CFDA，2014年05月）；

《药品注册管理办法》（原CFDA， 2007年10月）；

本试验的实施除方案特殊说明外，均遵循本机构标准操作规程（Standard Operating Procedures，SOPs）。

* 1. **质量保证**

质量保证部门遵照《药物非临床研究质量管理规范》（2017年09月），美国食品药品监督管理局（FDA）（21 CFR Part 58，Good Laboratory Practice For Nonclinical Laboratory Studies），经济合作与发展组织OECD [OECD Principles of Good Laboratory Practice, ENV/MC/CHEM (98)17]的GLP法规及本机构SOP对试验方案、方案变更、试验过程、原始数据和总结报告进行严格的监督、调查与审阅，以保证试验过程与试验结果的可信性。

* 1. **试验关键日期**

预计试验开始日期：2018-12-04；

预计试验结束日期：2018-12-06。

# 试验材料与方法

2. 1. **参考品**

名称：sbk002-D；

性状：类白色结晶性粉末；

规格：2 g/袋；

含量：99.6 %；

批号：180704；

有效期至：2020-08-07；

保存条件：15 ~ 25 ℃、密闭、遮光、干燥；

生产厂家：成都施贝康生物医药科技有限公司；

提供单位：成都施贝康生物医药科技有限公司；

防护措施：按照《职业卫生安全与防护手册》操作，穿戴合适的个人防护设备（PPE）；

剩余参考品处理：退回委托方。

注：若试验中用到其他批号参考品，相关信息需在原始记录及总结报告中如实记录及体现，以总结报告为准。

* 1. **供试品**
     1. **供试品1**

名称/代号：sbk002；

本机构代号：W2018027；

性状：类白色结晶性粉末；

规格：51.8 g/袋；

含量：99.8 %；

批号：180802；

有效期至：2020-08-20（暂定）；

保存条件：15 ~ 25 ℃、密闭、遮光、干燥；

生产厂家：成都施贝康生物医药科技有限公司；

提供单位：成都施贝康生物医药科技有限公司；

防护措施：按照《职业卫生安全与防护手册》操作，穿戴合适的个人防护设备（PPE）；

剩余供试品处理：退回委托方。

* + 1. **供试品2**

名称/代号：硫酸氢氯吡格雷/clo；

性状：白色结晶性粉末；

规格：38 g/袋；

纯度：99.75 %；

批号：20171201；

有效期至：2019-11-30；

保存条件：15 ~ 25 ℃、密闭、遮光、干燥；

生产厂家：浙江车头制药股份有限公司；

提供单位：成都施贝康生物医药科技有限公司；

防护措施：按照《职业卫生安全与防护手册》操作，穿戴合适的个人防护设备（PPE）；

剩余供试品处理：退回委托方。

注：若试验中用到其他批号供试品，相关信息需在原始记录及总结报告中如实记录及体现，以总结报告为准。

* 1. **主要仪器**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 名称 | 型号 | | 生产厂家 |
| 超高效液相色谱仪 | ACQUITY UPLC H-Class | Waters | |
| 加热磁力搅拌器 | RCTB S025 | IKA | |
| 超声波清洗机 | SB-5200DT | 宁波新芝生物科技股份有限公司 | |
| 分析天平 | XSE105DU | 梅特勒-托利多 | |
| 纯水仪 | ELIX® Advantage 5 | Millipore | |
| 冷冻离心机 | 5418R | Eppendorf | |

注：若试验中用到其它仪器设备，相关信息（名称、生产厂家等）会在原始记录及总结报告中如实体现，以总结报告为准。

* 1. **主要试剂**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 试剂名称 | 试剂级别 | 批号 | 生产厂家 | |
| 灭菌注射用水 | / | K18030705-1 | | 四川科伦药业股份有限公司 |
| 甲醇 | HPLC | 166578 | | Fisher Scientific |
| 乙腈 | HPLC | 168577 | | Fisher Scientific |
| 三氟乙酸/ TFA | HPLC | I3980050 | | CNW |
| 羧甲基纤维素钠/CMC-Na | USP级 | F1719015 | | 阿拉丁/Aladdin |
| 纯水 | / | / | | 苏州华测生物技术有限公司 |

注：若试验中用到其它试剂，相关信息 (试剂名称、生产厂家等) 需在原始记录及总结报告中如实体现，以总结报告为准；纯水为苏州华测生物有限公司自制，批号为接取当日日期后六位。

* 1. **相关溶液等的配制**

各溶液等可根据实际需要和相应配制比例调整配制体积。未注明有效期的溶液等（除给药制剂外）均为现配现用。将首次配制标准曲线样品的日期定义为第一天（Day1/D1），以此类推至第n 天（Day n/Dn）。

* + 1. **流动相的配制**

水相（0.2 % TFA水溶液）：量取400 μL TFA加至200 mL灭菌注射用水中，混匀后，超声脱气泡15 min，即得。室温保存，有效期3天。

有机相（乙腈）：乙腈，超声脱气泡15 min，即得。室温保存，有效期1个月。

* + 1. **稀释液的配制**

稀释液1（乙腈）：分取200 mL 乙腈，即得。室温保存，有效期1个月。

稀释液2（40 %乙腈水溶液）：量取200 mL 乙腈加至200 mL灭菌注射用水中，混匀即得。室温保存，有效期1个月。

* + 1. **标准曲线样品的配制**
       1. **sbk002标准曲线样品的配制**

称取约10 mg sbk002-D（含量：99.6 %），以稀释液1溶解并定容至10 mL，配制成浓度约为1 mg/mL的标曲储备液（浓度 = 称取量 × 含量/体积）。命名为：配制日期-ST1-sbk，例如：180101-ST1-sbk。

吸取上述储备液（配制日期-ST1-sbk）约1 mL，用稀释液2定容至10 mL，得浓度为100 μg/mL的标曲工作溶液，命名为：配制日期-WS1-sbk，例如：180101-WS1-sbk。

以稀释液2配制标准曲线样品。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 溶液名称 | 吸取溶液 | 吸取量 （μL） | 设计体积（mL） | 设计浓度（μg/mL） |
| STD1\_sbk | 配制日期-WS1-sbk | 500 | 10 | 5.0 |
| STD2\_sbk | 配制日期-WS1-sbk | 800 | 10 | 8.0 |
| STD3\_sbk | 配制日期-WS1-sbk | 1000 | 10 | 10.0 |
| STD4\_sbk | 配制日期-WS1-sbk | 600 | 5 | 12.0 |
| STD5\_sbk | 配制日期-WS1-sbk | 750 | 5 | 15.0 |

* + - 1. **clo标准曲线样品配制**

称取约10 mg clo（含量：99.75 %），以稀释液1溶解并定容至10 mL，配制成浓度约为1 mg/mL的标曲储备液（浓度 = 称取量 × 纯度/体积）。命名为：配制日期-ST1-clo，例如：180101-ST1-clo。

吸取上述储备液（配制日期-ST1-clo）约1 mL，用稀释液2定容至10 mL，得浓度为100 μg/mL的标曲工作溶液，命名为：配制日期-WS1-clo，例如：180101-WS1-clo。

以稀释液2配制标准曲线样品。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 溶液名称 | 吸取溶液 | 吸取量 （μL） | 设计体积（mL） | 设计浓度（μg/mL） |
| STD1\_clo | 配制日期-WS1-clo | 500 | 10 | 5.0 |
| STD2\_clo | 配制日期-WS1-clo | 800 | 10 | 8.0 |
| STD3\_clo | 配制日期-WS1-clo | 1000 | 10 | 10.0 |
| STD4\_clo | 配制日期-WS1-clo | 600 | 5 | 12.0 |
| STD5\_clo | 配制日期-WS1-clo | 750 | 5 | 15.0 |

* + 1. **质控样品配制**
       1. **sbk002质控样品配制**

称取约10 mg sbk002-D（含量：99.6 %），以稀释液1溶解并定容至10 mL，配制成浓度约为1 mg/mL的质控储备液（浓度 = 称取量 × 含量/体积）。命名为：配制日期-ST2-sbk，例如：180101-ST2-sbk。

吸取上述储备液（配制日期-ST2-sbk）约1 mL，用稀释液2定容至10 mL，得浓度为100 μg/mL的质控工作溶液，命名为：配制日期-WS2-sbk，例如：180101-WS2-sbk。

以稀释液2配制质控样品。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 溶液名称 | 吸取溶液 | 吸取量 （μL） | 设计体积（mL） | 设计浓度（μg/mL） |
| QCL\_sbk | 配制日期-WS2-sbk | 500 | 10 | 5.0 |
| QC\_sbk | 配制日期-WS2-sbk | 1000 | 10 | 10.0 |

注：QCL平行配制3份。

* + - 1. **clo质控样品配制**

称取约10 mg clo（含量：99.75 %），以稀释液1溶解并定容至10 mL，配制成浓度约为1 mg/mL的质控储备液（浓度 = 称取量 × 纯度/体积）。命名为：配制日期-ST2-clo，例如：180101-ST2-clo。

吸取上述储备液（配制日期-ST2-clo）约1 mL，用稀释液2定容至10 mL，得浓度为100 μg/mL的质控工作溶液，命名为：配制日期-WS2-clo，例如：180101-WS2-clo。

以稀释液2配制质控样品。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 溶液名称 | 吸取溶液 | 吸取量 （μL） | 设计体积（mL） | 设计浓度（μg/mL） |
| QCL\_clo | 配制日期-WS2-clo | 500 | 10 | 5.0 |
| QC\_clo | 配制日期-WS2-clo | 1000 | 10 | 10.0 |

注：QCL平行配制3份。

* + 1. **溶媒（0.5 %CMC-Na）的配制**

配制方法：准确称取一定量的CMC-Na粉末，用量筒量取一定体积的纯水转移至烧杯中，将CMC-Na粉末均匀分散在烧杯中，加入搅拌子，用磁力搅拌器搅拌至完全溶解，即得0.5 % CMC-Na溶液。

配制方法举例（以1000 mL举例）：准确称取5.0 g的CMC-Na粉末，用量筒量取1000 mL纯水转移至烧杯中，将CMC-Na粉末均匀分散在烧杯中，加入搅拌子，用磁力搅拌器搅拌至完全溶解，即得0.5 % CMC-Na溶液1000 mL。室温存放，7天内有效。

* + 1. **专属性样品的配制**

以溶媒（0.5 % CMC-Na）配制空白溶媒专属性样品：吸取400 μL 溶媒，用稀释液1定容至10 mL，离心（10000 r/min，5 min，20 ℃），吸取上清液20 μL，用稀释液2定容至20 mL，即得空白溶媒专属性样品，命名为：Select\_V。

* + 1. **给药制剂的配制**

配制方法：根据给药制剂浓度和配制体积等计算所需供试品量（sbk002给药制剂浓度 = 称取量 × 含量/体积；clo给药制剂浓度 = 称取量 × 纯度/体积）。在室温避光环境下，准确称取一定量的供试品至研钵中，加适量0.5 % CMC-Na溶液充分研磨后，完全转移至标定体积的容器中，用0.5 % CMC-Na定至刻度，即得所需浓度的给药制剂。

配制方法举例：

| **组别** | **给药制剂**  **设计浓度 （mg/mL）** | **配制方法** |
| --- | --- | --- |
| sbk002组 | 250 | 准确称取12.5 g的sbk002至研钵中，用0.5 % CMC-Na溶液充分研磨后，完全转移至标定体积（50 mL）的容器中，用0.5 % CMC-Na定至刻度，即得250 mg/mL的sbk002组给药制剂。 |
| clo组 | 250 | 准确称取12.5 g的clo至研钵中，用0.5 % CMC-Na溶液充分研磨后，完全转移至标定体积（50 mL）的容器中，用0.5 % CMC-Na定至刻度，即得250 mg/mL的clo组给药制剂。 |

注：给药制剂设计浓度为例值，以最终配制时实际浓度为准。

配制条件：室温、避光环境下；

标识方法：sbk002组和clo组给药制剂分别用绿色和蓝色标签标识，注明专题编号、名称、浓度、数量、配制日期、配制者和成品编号；

运输条件：室温、遮光。

* + 1. **给药制剂取样和处理方法**

取样方法：取样前用磁力搅拌器以一定转速搅拌15 min及以上，转速设定以形成明显凹陷但不产生漩涡及大量气泡为准。从待测给药制剂的上、中、下层各取2份样，6份样均按下表进行处理。

处理方法：按下表体积取待测给药制剂，第一步用稀释液1定容后，离心（10000 r/min，5 min，20 ℃），取上清液进行第二步稀释。第二步和第三步用稀释液2定容后，上机分析。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 名称 | 给药制剂  设计浓度  （mg/mL） | 第一步稀释（S1） | | 第二步稀释（S2） | | 第三步稀释（S3） | | 设计浓度  （μg/mL） |
| 给药 制剂（μL） | 定容 体积（mL） | S1（μL） | 定容 体积（mL） | S2（μL） | 定容 体积（mL） |
| A | 250 | 400 | 10 | 500 | 10 | 200 | 10 | 10.0 |
| B | 250 | 400 | 10 | 500 | 10 | 200 | 10 | 10.0 |

注：给药制剂设计浓度为例值，以最终配制时实际浓度为准；稀释时，吸取量应适当调整，以确保设计浓度准确。

剩余样品处理：待检测合格后剩余给药制剂返还供试品管理部，按相关SOP要求进行处理。

* + 1. **其它溶液的配制**

Wash（90 % 甲醇水溶液）：量取450 mL甲醇加至50 mL灭菌注射用水中，超声脱气泡15 min，即得。室温保存，有效期1个月。

Purge Wash、 Seal Wash（10 % 甲醇水溶液）：量取450 mL灭菌注射用水加至50 mL甲醇中，超声脱气泡15 min，即得。室温保存，有效期7天。

* 1. **分析方法**

超高效液相色谱仪：ACQUITY UPLC H-Class，Waters；

色谱柱：ACQUITY UPLC® BEH C18 1.7 μm 2.1 mm × 50 mm；

检测波长：220 nm；

柱温：35 ℃；

进样盘温度：OFF；

进样体积：1 μL；

流速：0.3 mL/min；

运行时间：3 min（sbk002运行时间）；1.5 min（clo运行时间）

等度洗脱，水相 : 有机相 = 55: 45；

Wash：灭菌注射用水 : 甲醇 = 10 : 90；

Purge Wash、Seal Wash：灭菌注射用水 : 甲醇 = 90 : 10。

# 方法学验证

1. 1. **方法学验证内容列表**

| 参数 | 试验方法 | 接受标准 |
| --- | --- | --- |
| 系统适应性 | 选择质控样品QC\_X作为系统适应性样品，于分析批前连续重复测定n次（n ≥ 6）来考察系统适应性，以最后6次的数值进行统计分析。命名为：SST\_QC\_X。 | 峰面积和保留时间的RSD ≤ 2 %；  拖尾因子（T）：T ≤ 2。 |
| 储备液对比 | 选择质控样品QC\_X和标准曲线STD3\_X作为储备液对比样品。命名为：SSC\_QC\_X和SSC\_STD3\_X。 | 峰面积的比值在95 % ~ 105 % 之间。 |
| 专属性 | 以稀释液2作为空白溶剂样品，命名为：Select\_S；以溶媒配制空白溶媒专属性样品，命名为：Select\_V；以AP\_A\_1和AP\_B\_1作为供试品专属性样品，分别命名为：Select\_sbk和Select\_clo。 | 空白溶剂和空白溶媒样品在sbk002/clo保留时间处均无干扰峰或干扰峰峰面积 ≤ 定量下限峰面积的10 %。 |
| 标准曲线  线性范围 | 标准曲线线性范围：5.0 μg/mL ~ 15.0 μg/mL。以对应化合物的标准曲线设计浓度为横坐标，以对应化合物的峰面积为纵坐标，求得直线回归方程。命名为：LR\_STD1\_X ~ LR\_STD5\_X。 | 回归系数（R2） ≥ 0.99，标准曲线线性各浓度回读准确度均应在90 % ~ 110 % 之间。 |
| 系统残留 | 运行定量上限样品（STD5\_X）后，运行1个空白溶剂样品（稀释液2）。命名为：Carryover\_X。 | 空白溶剂样品在sbk002/clo保留时间处无干扰峰或干扰峰峰面积≤ 定量下限峰面积的10 %。 |
| 质量控制 | 选择质控样品QC\_X作为质量控制样品，均匀分布于分析批中重复测定。分别命名为：PCS\_QC\_X\_n（n表示在该分析批中第n次测定）。 | 准确度均应在95 % ~ 105 %之间，精密度RSD ≤ 5 %（n ≥ 3时需求算RSD）。 |
| 定量下限 | 平行配制3份QCL\_X作为定量下限样品。命名为：LOQ\_QCL\_X\_1 ~ LOQ\_QCL\_X\_3。 | 信噪比S/N ≥ 10，准确度均应在95 % ~ 105 %之间， RSD ≤ 5 %。 |
| 准确度与 精密度 | 将待测制剂按给药制剂取样和处理方法进行处理后，进样分析。不同天重复测定至少三个分析批，以当批的标准曲线计算样品的浓度，并以此求算方法的准确度和精密度。命名为： AP\_A\_1 ~ AP\_A\_6和AP\_B\_1 ~ AP\_B\_6。 | 各组准确度均应在85 % ~ 115 %之间，批内及批间精密度RSD ≤ 10 %。 |
| 给药制剂处理后稳定性 | 在第二个分析批中运行第一个分析批的sbk002组和clo组给药制剂配制的其中3份准确度与精密度样品（室温遮光放置至少12 h）。命名为：STA(Post)\_A\_1 、 STA(Post)\_A\_3、STA(Post)\_A\_5、STA(Post)\_B\_1 ~ STA(Post)\_B\_3和STA(Post)\_B\_5。 | 各组稳定性样品的检测浓度与标示浓度比值在85 % ~ 115 % 之间，检测浓度与初始浓度比值在90 % ~ 110 %之间，稳定性样品RSD ≤ 10 %。 |
| 给药制剂  稳定性 | sbk002给药制剂室温遮光稳定性：将D1配制的sbk002组给药制剂室温遮光放置至少2h和4 h后，再从给药制剂的上、中、下层各取1份样，按给药制剂处理方法进行处理后，进样分析。命名为：STA(Pre\_2h)\_A\_1 、 STA(Pre\_2h)\_A\_3、STA(Pre\_2h)\_A\_5、STA(Pre\_4h)\_A\_1、STA(Pre\_4h)\_A\_3和STA(Pre\_4h)\_A\_5。  clo给药制剂室温遮光稳定性：将D1配制的clo组给药制剂室温遮光放置至少4 h后，再从给药制剂的上、中、下层各取1份样，按给药制剂处理方法进行处理后，进样分析。命名为：STA(Pre\_4h)\_B\_1 、 STA(Pre\_4h)\_B\_3和STA(Pre\_4h)\_B\_5。 | 各组稳定性样品的检测浓度与标示浓度比值在85 % ~ 115 % 之间，检测浓度与初始浓度比值在90 % ~ 110 %之间，稳定性样品RSD ≤ 10 %。 |

注：“X”代表“sbk或clo”。

* 1. **方法学验证测定序列**

| D1进样序号 | 样品名 | 针数 | 验证参数 |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | SST\_QC\_sbk | ≥ 6 | 系统适应性 |
| 2 | SSC\_QC\_sbk | 1 | 储备液对比 |
| 3 | SSC\_STD3\_sbk | 1 |
| 4 | Select\_S | 1 | 专属性 |
| 5 | Select\_V | 1 |
| 6 | Select\_sbk | 1 |
| 7 | LR\_STD1\_sbk | 1 | 标准曲线线性范围 |
| 8 | LR\_STD2\_sbk | 1 |
| 9 | LR\_STD3\_sbk | 1 |
| 10 | LR\_STD4\_sbk | 1 |
| D1进样序号 | 样品名 | 针数 | 验证参数 |
| 11 | LR\_STD5\_sbk | 1 | 标准曲线线性范围 |
| 12 | Carryover\_sbk | 1 | 系统残留 |
| 13 | LOQ\_QCL\_sbk\_1 | 1 | 定量下限 |
| 14 | LOQ\_QCL\_sbk\_2 | 1 |
| 15 | LOQ\_QCL\_sbk\_3 | 1 |
| 16 | PCS\_QC\_sbk\_1 | 1 | 质量控制 |
| 17 | AP\_A\_1 | 1 | 准确度与精密度 |
| 18 | AP\_A\_2 | 1 |
| 19 | AP\_A\_3 | 1 |
| 20 | AP\_A\_4 | 1 |
| 21 | AP\_A\_5 | 1 |
| 22 | AP\_A\_6 | 1 |
| 23 | PCS\_QC\_sbk\_2 | 1 | 质量控制 |
| 24 | SST\_QC\_clo | ≥ 6 | 系统适应性 |
| 25 | SSC\_QC\_clo | 1 | 储备液对比 |
| 26 | SSC\_STD3\_clo | 1 |
| 27 | Select\_clo | 1 | 专属性 |
| 28 | LR\_STD1\_clo | 1 | 标准曲线线性范围 |
| 29 | LR\_STD2\_clo | 1 |
| 30 | LR\_STD3\_clo | 1 |
| 31 | LR\_STD4\_clo | 1 |
| 32 | LR\_STD5\_clo | 1 |
| 33 | Carryover\_clo | 1 | 系统残留 |
| 34 | LOQ\_QCL\_clo\_1 | 1 | 定量下限 |
| 35 | LOQ\_QCL\_clo\_2 | 1 |
| 36 | LOQ\_QCL\_clo\_3 | 1 |
| 37 | PCS\_QC\_clo\_1 | 1 | 质量控制 |
| 38 | AP\_B\_1 | 1 | 准确度与精密度 |
| 39 | AP\_B\_2 | 1 |
| 40 | AP\_B\_3 | 1 |
| 41 | AP\_B\_4 | 1 |
| D1进样序号 | 样品名 | 针数 | 验证参数 |
| 42 | AP\_B\_5 | 1 |  |
| 43 | AP\_B\_6 | 1 |
| 44 | PCS\_QC\_clo\_2\* | 1 | 质量控制 |
| 45 | PCS\_QC\_sbk\_3 | 1 |
| 46 | STA(Pre\_2h)\_A\_1 | 1 | 给药制剂稳定性  （室温遮光） |
| 47 | STA(Pre\_2h)\_A\_3 | 1 |
| 48 | STA(Pre\_2h)\_A\_5 | 1 |
| 49 | PCS\_QC\_sbk\_4\* | 1 | 质量控制 |
| 50 | PCS\_QC\_sbk\_5 | 1 |
| 51 | STA(Pre\_4h)\_A\_1 | 1 | 给药制剂稳定性  （室温遮光） |
| 52 | STA(Pre\_4h)\_A\_3 | 1 |
| 53 | STA(Pre\_4h)\_A\_5 | 1 |
| 54 | PCS\_QC\_sbk\_6 | 1 | 质量控制 |
| 55 | PCS\_QC\_clo\_3 | 1 |
| 56 | STA(Pre\_4h)\_B\_1 | 1 | 给药制剂稳定性  （室温遮光） |
| 57 | STA(Pre\_4h)\_B\_3 | 1 |
| 58 | STA(Pre\_4h)\_B\_5 | 1 |
| 59 | PCS\_QC\_clo\_4 | 1 | 质量控制 |

注：实际测定时，样品名之前增加进样日期以示区别，例如：180101\_SST\_QC\_sbk；“\*”标示处表示可以设定的一定的Delay时长，以确保稳定性考察样品的放置时间符合方案所述时长。

| D2进样序号 | 样品名 | 针数 | 验证参数 |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | SST\_QC\_sbk | ≥ 6 | 系统适应性 |
| 2 | SSC\_QC\_sbk | 1 | 储备液对比 |
| 3 | SSC\_STD3\_sbk | 1 |
| 4 | LR\_STD1\_sbk | 1 | 标准曲线线性范围 |
| 5 | LR\_STD2\_sbk | 1 |
| 6 | LR\_STD3\_sbk | 1 |
| 7 | LR\_STD4\_sbk | 1 |
| 8 | LR\_STD5\_sbk | 1 |
| 9 | PCS\_QC\_sbk\_1 | 1 | 质量控制 |
| 10 | AP\_A\_1 | 1 | 准确度与精密度 |
| D2进样序号 | 样品名 | 针数 | 验证参数 |
| 11 | AP\_A\_2 | 1 | 准确度与精密度 |
| 12 | AP\_A\_3 | 1 |
| 13 | AP\_A\_4 | 1 |
| 14 | AP\_A\_5 | 1 |
| 15 | AP\_A\_6 | 1 |
| 16 | PCS\_QC\_sbk\_2 | 1 | 质量控制 |
| 17 | STA(Post)\_A\_1 | 1 | 给药制剂处理后稳定性  （室温遮光） |
| 18 | STA(Post)\_A\_3 | 1 |
| 19 | STA(Post)\_A\_5 | 1 |
| 20 | PCS\_QC\_sbk\_3 | 1 | 质量控制 |
| 21 | SST\_QC\_clo | ≥ 6 | 系统适应性 |
| 22 | SSC\_QC\_clo | 1 | 储备液对比 |
| 23 | SSC\_STD3\_clo | 1 |
| 24 | LR\_STD1\_clo | 1 | 标准曲线线性范围 |
| 25 | LR\_STD2\_clo | 1 |
| 26 | LR\_STD3\_clo | 1 |
| 27 | LR\_STD4\_clo | 1 |
| 28 | LR\_STD5\_clo | 1 |
| 29 | PCS\_QC\_clo\_1 | 1 | 质量控制 |
| 30 | AP\_B\_1 | 1 | 准确度与精密度 |
| 31 | AP\_B\_2 | 1 |
| 32 | AP\_B\_3 | 1 |
| 33 | AP\_B\_4 | 1 |
| 34 | AP\_B\_5 | 1 |
| 35 | AP\_B\_6 | 1 |
| 36 | PCS\_QC\_clo\_2 | 1 | 质量控制 |
| 37 | STA(Post)\_B\_1 | 1 | 给药制剂处理后稳定性  （室温遮光） |
| 38 | STA(Post)\_B\_3 | 1 |
| 39 | STA(Post)\_B\_5 | 1 |
| 40 | PCS\_QC\_clo\_3 | 1 | 质量控制 |

注：实际测定时，样品名之前增加进样日期以示区别，例如：180101\_SST\_QC\_sbk。

| D3进样序号 | 样品名 | 针数 | 验证参数 |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | SST\_QC\_sbk | ≥ 6 | 系统适应性 |
| 2 | SSC\_QC\_sbk | 1 | 储备液对比 |
| 3 | SSC\_STD3\_sbk | 1 |
| 4 | LR\_STD1\_sbk | 1 | 标准曲线线性范围 |
| 5 | LR\_STD2\_sbk | 1 |
| 6 | LR\_STD3\_sbk | 1 |
| 7 | LR\_STD4\_sbk | 1 |
| 8 | LR\_STD5\_sbk | 1 |
| 9 | PCS\_QC\_sbk\_1 | 1 | 质量控制 |
| 10 | AP\_A\_1 | 1 | 准确度与精密度 |
| 11 | AP\_A\_2 | 1 |
| 12 | AP\_A\_3 | 1 |
| 13 | AP\_A\_4 | 1 |
| 14 | AP\_A\_5 | 1 |
| 15 | AP\_A\_6 | 1 |
| 16 | PCS\_QC\_sbk\_2 | 1 | 质量控制 |
| 17 | SST\_QC\_clo | ≥ 6 | 系统适应性 |
| 18 | SSC\_QC\_clo | 1 | 储备液对比 |
| 19 | SSC\_STD3\_clo | 1 |
| 20 | LR\_STD1\_clo | 1 | 标准曲线线性范围 |
| 21 | LR\_STD2\_clo | 1 |
| 22 | LR\_STD3\_clo | 1 |
| 23 | LR\_STD4\_clo | 1 |
| 24 | LR\_STD5\_clo | 1 |
| 25 | PCS\_QC\_clo\_1 | 1 | 质量控制 |
| 26 | AP\_B\_1 | 1 | 准确度与精密度 |
| 27 | AP\_B\_2 | 1 |
| 28 | AP\_B\_3 | 1 |
| 29 | AP\_B\_4 | 1 |
| 30 | AP\_B\_5 | 1 |
| 31 | AP\_B\_6 | 1 |
| 32 | PCS\_QC\_clo\_2 | 1 | 质量控制 |

注：实际测定时，样品名之前增加进样日期以示区别，例如：180101\_SST\_QC\_sbk。

以上进样序列均可根据实际情况作适当调整，确保验证内容列表中的参数均被考察。

# 数据采集和分析

设施内的所有原始数据根据试验方案和苏州华测生物技术有限公司的SOPs手动收集或用数据采集系统收集。手动收集的数据可以转录到Excel表格中用来分析和报告。收集和报告电子数据的采集系统如下：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **系统** | **版本** | **用途** |
| Empower | 3 | UPLC检测浓度 |

# 试验方案及变更、偏离

试验方案及方案的任何变更（如果有）将以书面的形式经专题负责人、质量保证部门人员签字生效；委托单位代表在签字页上签字或者发送邮件认可试验方案；方案变更（如有必要）需委托单位代表签字或发送邮件确认。偏离试验方案的情况均应记录，以书面的形式由专题负责人分析对专题研究可能产生的影响，必要时采取相应的纠错措施。

# 总结报告

* 1. **报告拟记载的主要内容**

**包括但不限于以下内容：**

* 专题名称、编号及试验目的；
* 研究机构和委托单位的名称、地址和联系方式；
* 研究起止日期、试验起止日期；
* GLP依从性声明和质量保证声明；
* 参考品和供试品等的名称/缩写名/代号、批号、含量/浓度等特性；
* 专题负责人和参加试验的人员姓名和承担的工作；
* 分析数据所用的统计方法；
* 试验结果、讨论/结论；
* 影响研究可靠性和造成研究工作偏离试验方案的异常情况；
* 原始资料的保存地点。
  1. **撰写流程**

综合试验结果撰写报告初稿，并交予QA进行审核，形成终稿后由专题负责人及QA签字后交付委托方。

# 资料保存

* 1. **归档时间及档案保存时间**

（1）试验结束后2周内，专题负责人确保所有研究资料移交至档案室归档。

（2）本研究如用于注册申报，其档案保存期为药物上市后至少五年；本研究如不用于注册申报，其档案保存期为试验报告批准日后至少五年。

（3）以上各申报条件下的研究所产生的湿标本及其它生物标本均以不影响其评价质量的保存时间为限，如该时限超出第（2）项中的时限，则以第（2）项中时限为准。

* 1. **归档内容**

**包括但不限于以下内容：**

* 专题负责人任命书
* 试验方案及方案变更（如有）
* 与试验有关的各种书面文件或报告
* 试验原始资料（包括电子资料）
* 试验报告及相关资料
* 各试剂COA复印件/扫描件
* 其它资料
  1. **保存场所与保存条件**

保存场所：苏州华测生物技术有限公司档案管理部；

保存条件：常规；

联系人：武丽；

联系电话：0512-36801688。

# 主要研究相关的SOP

|  |  |
| --- | --- |
| 供试品制剂色谱分析方法学验证 | Q/CTI WI-BTC-MAN-128 |
| 供试品制剂分析 | Q/CTI WI-BTC-MAN-042 |
| 分析测试部标准物质的接收、保存、取用及处置 | Q/CTI WI-BTC-MAN-130 |
| 超高效液相色谱仪的使用与维护 | Q/CTI WI-BTC-EQU-094 |
| 色谱柱的管理、使用与维护 | Q/CTI WI-BTC-EQU-049 |
| 试剂和溶液的管理和使用总则 | Q/CTI MR-BTC-SUB-010 |
| 试验方案的制订及变更 | Q/CTI WI-BTC-GEN-032 |
| 超标结果 (OOS )调查 | Q/CTI WI-BTC-MAN-088 |
| 偏离的处理 | Q/CTI WI-BTC-GEN-037 |
| 试验记录的管理 | Q/CTI MR-BTC-GEN-054 |
| 移液器的使用与维护 | Q/CTI WI-BTC-EQU-006 |
| 分析天平XSE105DU的使用和维护 | Q/CTI WI-BTC-EQU-079 |
| 离心机（Eppendorf）的使用与维护 | Q/CTI WI-BTC-EQU-016 |

# 主要参考文献

[1] Whitmire ML, Bryan P, Henry TR, et al. Non Clinical Dose Formulation Analysis Method Validation and Sample Analysis [J]. AAPS J, 2010, 12 (4): 628-634.

[2] 顾利强, 辛艳飞, 高海燕,李峰, 等. GLP机构供试品分析相关问题的探讨[J]. 毒理学杂志, 2012, 26(5): 388-390.

[3] 孟祥, 李莹, 潘琦, 姜娟, 等. 供试品检测在GLP研究中的意义及规范化要求[J]. 毒理学杂志, 2011, 25(6): 471-473.

[4] 李耀庭, 梁金强, 黄芝瑛. 药物安全性评价研究中供试品的检测与分析[J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 541-543.

[5] 苏敏, 王京昆. 影响药物非临床安全性评价的供试品相关问题[J]. 中国药事, 2015, 29(2): 141-146.