



编号: 0943-2021

不符合项报告

企业名称:	扬子江药业集团江苏海慈生物药业有限公司	不符合报告编号:	01
受审核部门: 质量管理部 QC		陪同人员: 薛敏	
不符合事实描述: 公司将物质含量的液相色谱分析做为比较重要的过程进行控制,但未能提供完整的不确定评定报告。 不符合认证审核准则条款号: 7.3.1 不符合程度: 主要不符合 ____; 次要不符合 ☒; 审核员(签名) <u>王芳</u> 陪同人员(签名) <u>薛敏</u> 企业部门代表(签名) <u>王芳</u> 日期: 2021.9.4			
纠正措施: 学习标准条款, 对不确定度的评定方法进行分析学习。 使用不确定度评定方法对高效液相色谱仪进行评定, 完善不确定度的评定。 对其他关键测量过程进行梳理, 并制定完整的不确定评定报告。 企业部门代表签名: <u>王芳</u> 审核员签名: <u>王芳</u>			
纠正措施完成情况: 纠正措施已落实, 马心有效。 审核组代表签名: <u>王芳</u> 日期: 2021.9.5			

企业已完成整改, 同意关闭该不符合项。

可另附页

王芳

2021.9.4



高效液相色谱仪不确定度评定 报告



高效液相色谱法测定伏立康唑原料药含量的不确定度评估

一、测定方法、步骤：

1.对照品溶液的制备

方法：取取伏立康唑对照品约 20mg (18mg~22mg)，精密称定，置 200ml 量瓶中，加流动相溶解并稀释至刻度，制成每 1ml 中约含 0.1mg 的溶液，即得。

实际制备情况：ms (mg)：19.67mg。

伏立康唑对照品含量 a：99.7%。

则对照品（标准品）种伏立康唑含量为：0.0981mg/mL。

2.供试品溶液的制备

方法：取本品约 20mg (18mg~22mg)，精密称定，置 200ml 量瓶中，加流动相溶解并稀释至刻度，制成每 1ml 中约含 0.1mg 的溶液，摇匀，作为供试品溶液。

3.测定法

进样程序：空白溶液（2 针）-系统适用性溶液（1 针）-对照品溶液 1（5 针）-对照品溶液 2（2 针）-供试品溶液（双样双针）-对照品溶液 1（1 针）-冲柱-停泵。按照高效液相色谱法（5-07022）进行测定，得到检测结果如下：

主要仪器清单统计表

仪器名称	型号	编号	计量有效期至
电子天平	XPE26DR	50071057	2020.05.22
液相色谱仪	Agilent 1260	50100461	2020.09.09
超声波清洗机	KH7200DE	50092688	N/A

伏立康唑对照品（标准品）峰面积六次重复测量结果统计

序号	伏立康唑含量 (mg/mL)	保留时间 (min)	峰面积 (V·s)
1	0.0981	13.666	124850682
2		13.667	124840647
3		13.668	125071676
4		13.669	125095150
5		13.670	125151085
6		13.671	125241955
平均值			125041866



伏立康唑原料药供试品（被检样品）峰面积四次重复测量结果统计表

序号	供试品峰 面积 (V·s)	样品取 样量 (mg)	样品定 容体积 (mL)	对照品峰 面积 (V·s)	对照品含 量 (mg/mL)	供试品含 量 (mg/mL)
1	131132935	20	200	125041866	0.0981	0.103
2	130967305					0.103
3	129427932					0.102
4	129157410					0.101
/	平均值 $\bar{X}$					0.102

4.计算

$$X \text{ (mg/mL)} = \frac{A_x \times M_s \times 200 \times a}{A_s \times M_x \times 200 \times (1-N)} \times 100\%$$

A_x : 供试品溶液中伏立康唑峰面积;

A_s : 对照品溶液中伏立康唑峰面积;

N : 供试品的干燥失重;

m_x : 供试品取样量, mg;

m_s : 伏立康唑对照品取样量, mg;

a : 伏立康唑对照品含量, %。

二、数学模型建模

$$Y = (A_x \times M_s \times 200 \times a) / (A_s \times M_x \times 200 \times (1-N))$$

三、不确定度主要来源

由测量数学模型可知测量不确定度主要包括:

- 1.称取对照品（标准品）质量产生的测量不确定度;
- 2.对照品（标准品）溶液前处理定容时容量瓶引入的测量不确定度;
- 3.称取供试品（被检样品）质量产生的测量不确定度;
- 4.供试品（被检样品）溶液前处理定容时容量瓶引入的测量不确定度;
- 5.重复检测产生的重复性不确定度;
- 6.测量时高效液相色谱仪器产生的测量不确定度。

四、各不确定度分量评定

- 1.称取对照品（标准品）质量产生的测量不确定度;

根据伏立康唑原料药成品（被检样品）四次重复检测结果，根据贝塞尔公式（JJF1059.1-公式10）：



$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} = 0.001\text{mg/ml}$$

可得到因测量重复性引起的标准不确定度为 (JJF1059.1-公式 11) :

$$U_A = \frac{s}{\sqrt{n}} = 0.005\text{mg/ml}$$

相对测量不确定度为:

$$U_{Ar} = \frac{U_A}{\bar{X}} = 0.49\%$$

2. 测量不确定度的 B 类评定

2.1 称取对照品 (标准品) 质量产生的不确定度:

使用五十万分之一电子天平, 根据检定证书可知, 电子天平在 (0-1) g 范围内的最大允许误差为 $\pm 0.01\text{mg}$, 按均匀分布 (矩形分布) 考虑, 其标准测不

确定度为 (JJF1059.1-公式 21, $U_B = \frac{a}{k}$) :

$$U_{B1} = \frac{0.01}{\sqrt{3}} = 0.006\text{mg}$$

称量值为 19.67mg, 标准溶液伏立康唑含量为其相对不确定度为:

$$U_{B1r} = \frac{U_{B1}}{19.67} = 0.031\%$$

2.2 对照品 (标准品) 溶液定容产生的不确定度:

根据检验操作流程, 对照品称量完成后, 采用 200mL A 级容量瓶定容, 其允许误差为 $\pm 0.15\text{mL}$, 标准测量不确定度为:

$$U_{B2} = \frac{0.15}{\sqrt{3}} = 0.087\text{mL}$$

容量值为 200mL, 标准溶液伏立康唑含量为其相对不确定度为:

$$U_{B2r} = \frac{U_{B2}}{200} = 0.044\%$$

2.3 称取供试品 (被检样品) 质量产生的不确定度:

使用五十万分之一电子天平, 根据检定证书可知, 电子天平在 (0-1) g 范围内的最大允许误差为 $\pm 0.01\text{mg}$, 评价方法同上:

$$U_{B3} = \frac{0.01}{\sqrt{3}} = 0.006\text{mg}$$

称量值为 20.56mg, 标准溶液伏立康唑含量为其相对不确定度为:

$$U_{B3r} = \frac{U_{B1}}{20.56} = 0.029\%$$

2.4 供试品 (被检样品) 溶液定容产生的测量不确定度:



供试品处理完成后，采用 200mL A 级容量瓶定容，其允许误差为±0.15mL，评价方法同上：

$$U_{B4} = \frac{0.15}{\sqrt{3}} = 0.087\text{mL}$$

$$U_{B4r} = \frac{U_{B4}}{200} = 0.044\%$$

2.5 高效液相色谱仪产生的不确定度：

根据《液相色谱仪检定规程 JJG 705-2014》可知，高效液相色谱仪的定量重复性（液相色谱仪准确性的主要评价指标）为 3%，按均匀分布计算，高效液相色谱仪产生的相对标准不确定度为：

$$U_{B5r} = \frac{3\%}{\sqrt{3}} = 1.74\%$$

3. 合成不确定度评定 U_C

各部分测量过程不确定度分量已评定完成，将以上数据进行汇总，形成表格如下：

高效液相色谱法含量测定不确定度分量统计表

相对标准不确定度	不确定度来源	相对标准不确定度值
U_A	供试品四次重复检测结果	0.49%
U_{B1r}	对照品称量	0.031%
U_{B2r}	对照品溶液定容	0.044%
U_{B3r}	供试品称量	0.029%
U_{B4r}	供试品溶液定容	0.044%
U_{B5r}	高效液相色谱仪检测	1.74%

根据 GUM 法测量不确定度评价流程，对各不确定度分量进行合成，合成公式参考 JJF1059.1-公式 26：

$$U_C = \sqrt{U_A^2 + U_{B1r}^2 + U_{B2r}^2 + U_{B3r}^2 + U_{B4r}^2 + U_{B5r}^2} = 1.81\%$$

4. 扩展不确定度评定 U

公式参考 JJF1059.1-公式 40：

$$U = k \cdot U_C$$

取包含因子 $k=2$ （参考 JJF1059.1 中 4.5.2 对包含因子 k 的要求），包含概率为 95%。

$$U = 2 \times 1.81\% = 3.6\%$$



5.结果表征:

通过高效液相色谱法,检测本批伏立康唑的含量为 0.102mg/mL, 其测量不确定度 $U = 3.6\%$; $k=2$ 。

