



CNAS-GL040

## 仪器验证实施指南

### **Guidance for verification of instruments**

中国合格评定国家认可委员会

## 目 录

前 言 .....	2
1 范围 .....	3
2 规范性引用文件 .....	3
3 术语和定义 .....	3
4 仪器验证的内涵 .....	3
5 验证要求 .....	4
5.1 验证过程 .....	4
5.2 采购 .....	5
5.3 安装 .....	6
5.4 验收 .....	7
5.5 运行 .....	9
6 验证实施 .....	10
6.1 验证范围和仪器分类 .....	10
6.2 验证执行人 .....	12
6.3 验证实施程序 .....	13
6.4 验证计划 .....	14
6.5 验证方案 .....	14
6.6 验证原始记录 .....	15
6.7 验证报告 .....	15
6.8 验证文件 .....	15
附录 A 数据质量组成 .....	16
附录 B 4Q 验证释义 .....	17
附录 C 采购核查示例 .....	19
附录 D 安装核查示例 .....	20
附录 E 验收核查示例 .....	21
附录 F 运行核查示例 .....	26
附录 G 运行核查用标物的选用原则 .....	30
参考文献 .....	31

## 前 言

检测实验室内仪器性能的稳定可靠是分析数据可靠性的基础保证,是数据质量的重要组成部分,对实验室内仪器实施验证是确保仪器性能的重要手段。

ISO/IEC 17025: 2017《检测和校准实验室能力的通用要求》(以下简称 ISO/IEC 17025 标准)对仪器在采购、安装、验收、使用前的校准和核查、期间核查等方面都有明确要求,而仪器验证是实验室在仪器生命周期内对仪器实施的全过程管理,通过实施仪器验证,可以确保仪器的管理持续满足 ISO/IEC 17025 标准的要求,证明仪器稳定可靠,持续符合预定用途。

本文件主要依据 ISO/IEC 17025 标准和 USP1058《分析仪器验证指导原则》编制,同时参考了我国的《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》等有关文件,可为实验室规范仪器设备管理提供指导。本文件满足 ISO/IEC 17025 标准对仪器设备的要求,是针对仪器设备的更全面、更具体的管理指导性文件。

本文件对仪器验证各阶段具体实施提供了指南,注重仪器对预期用途的适用性,可用于常规检测实验室对各类仪器的管理。为给实验室实施仪器验证提供具体指导,本文件以目前检测实验室中使用较为广泛的液相色谱仪为例,提供了实施仪器验证的具体范例。

# 仪器验证实施指南

## 1 范围

本文件规定了仪器验证的术语和定义、验证要求和实施程序，涵盖仪器在实验室管理中的整个流程，包括仪器的采购、安装、验收和运行等过程。

本文件适用于常规检测实验室对仪器设备的管理，可为实验室的仪器验证活动提供作业指南，也可为实验室对仪器的管理提供指导。

## 2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过引用而成为本文件的条款。以下引用的文件，注明日期的，仅引用的版本适用；未注明日期的，引用文件的最新版本（包括任何修订）适用。

GB/T19000:2016 质量管理体系基础和术语

ISO/IEC 17025: 2017 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories 检测和校准实验室能力的通用要求

Unites States Pharmacopeia 2009 General Chapter 1058 Analytical Instrument Qualification 美国药典2009年总则第1058章分析仪器确认

## 3 术语和定义

### 3.1 验证 verification

通过提供客观证据，证明给定项目满足规定要求。

注：本文件中“验证”这一名词术语的对应英文“verification”及定义与ISO/IEC 17025: 2017及GB/T 19000: 2016/ISO9000:2015保持一致。

### 3.2 仪器验证 verification of instruments

对仪器在采购、安装、验收和运行阶段实施核查，证明仪器能够达到预期结果的一系列活动。

## 4 仪器验证的内涵

仪器验证是实验室在仪器生命周期内对仪器实施的全过程管理，从采购、安装、验收和运行等阶段对其进行全过程的性能质量评价和记录，是仪器设备整体性能的综合评价。实验室通过仪器验证提供文件化证据，证明仪器在正常操作方法和使用条件下，持续符合预定要求和质量要求，证明仪器持续稳定可靠，能够提供有效的数据。

仪器验证是产生数据质量的基础，是分析测试结果的保证。仪器验证对数据质量的作用见附录A。

仪器验证是国际上多个国家和权威组织对药品生产企业在仪器设备管理上的法规强制要求。目前国内外药品行业对仪器的质量管理普遍实行的是“4Q验证”，具体内容见附录B。从仪器验证各阶段具体的活动内容看，这些过程在ISO/IEC 17025标准中都有相关内容，实验室仪器设备质量管理基本能够满足“4Q验证”的要求，但在ISO/IEC17025标准中没有仪器验证的完整定义和实施规定。相比而言，仪器验证各阶段的要求更为具体，对仪器设备实施系统的管理，更加注重仪器对预期用途的适用性，具有更丰富的内涵。

仪器验证虽然是对药品生产企业在仪器设备管理上的法规强制要求，但其内容对实验室的仪器设备管理具有普遍的指导意义。本文件是在ISO/IEC17025标准的框架下引入“仪器验证”的内容，按采购、安装、验收和运行四个阶段提出对仪器设备全过程的管理要求。

## 5 验证要求

### 5.1 验证过程

仪器的验证活动通常可分为四个阶段，依次是采购、安装、验收和运行，各阶段的时机和实施顺序见图1。

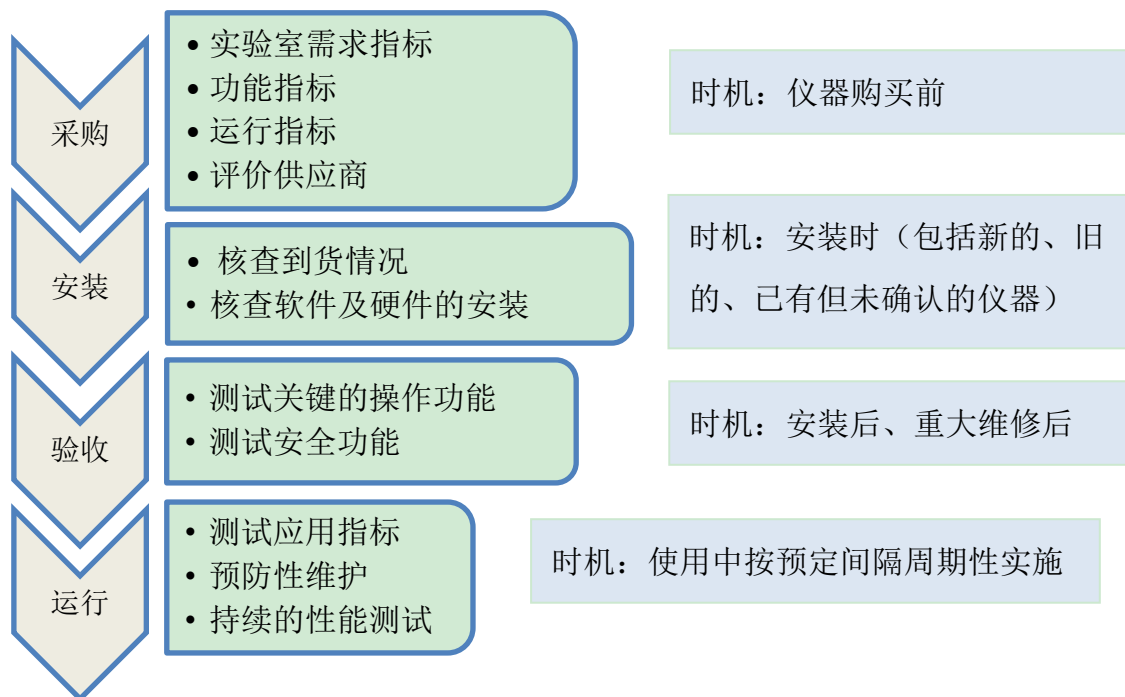


图1 仪器验证各阶段的时机和实施顺序

通常情况下，验证活动一般按上图中的采购、安装、验收、运行4个阶段顺序实施。如果在其中某阶段出现重要偏差则不可进入下一阶段。但有的活动可能在多个验证阶段都会发生，一些验证活动可能在其他阶段实施或联合开展，如安装和验收有时会同时进行。如果验证活动已在某个阶段实施，则其它阶段不需要再重复进行。

每个阶段应由相关负责人对确认过程进行评价或确认，这种评价或确认既可以作为验证报告的一部分，也可以是单独的验收文件。当未达到某个可接受标准，但通过评估确定对下一阶段活动无显著影响的，可有条件的接受进入下一阶段。

## 5.2 采购

ISO/IEC 17025标准规定：实验室应获得正确开展实验室活动所需的并影响结果的设备。包括但不限于测量仪器、软件、测量标准、标准物质、参考数据、试剂和消耗品或辅助设备。

采购前需编制仪器设备采购技术文件，提出所需采购仪器设备的使用条件和技术参数及性能要求（URS），核查仪器的技术参数、功能和操作指标是否满足仪器的预定用途，以此作为选择仪器供应商的标准。

采购前核查包括以下内容：

(1) 根据使用要求，实验室提出用户需求说明 (User Requirements Specification, URS)。在确定URS时，实验室可以通过征集已使用该设备客户意见、征集业内专家意见的方式，进一步确认设备功能、技术参数和相关指标信息的充分性、适用性，包括仪器运行环境条件的确认。仪器验证贯穿URS从制定到使用的各个阶段，URS应作为整个生命周期中进行验证的重要依据。

(2) 仪器供应商需根据实验室要求，有针对性地回复URS。对仪器硬件/软件的各项指标进行设计核查，并提供相应的文件，如包括功能指标、运行指标、环境影响指标、噪声、电气系统和控制功能、安全保护指标、关键部分材质、与设备及相关公用设施的接口关系、结构和外观、计算机系统、实验室环境、运输、安装等各项指标。有些测试可能需要在实验室特定环境下测试。

(3) 实验室需对供应商进行确认，内容包括对供应商的确认文件、实验室环境、配置计划及网络分布图等，以保证满足仪器的预定用途。确认时不仅要关注硬件(仪器)，对软件也要关注。

(4) 实验室需按一定的标准选择供应商，可以按以下原则选择：

——用户需求说明（URS）；

——功能指标、运行指标；

——对供应商的评估：实验室应评估供应商建立的管理体系（例如 ISO9000），确保能够提供可靠的设备；实验室还应评估供应商提供安装、服务和培训的能力。

采购前核查由实验室负责，实验室应确保仪器适用于预期用途。采购前核查不能由供应商负责完成，供应商只能承担仪器采购前核查的一部分，应负责提供技术指标和其他有关信息。供应商的技术指标是通用性的，有时可能和实验室的预期用途完全无关。URS是由实验室提出的，实验室负责定义仪器预期的用途，负责购买满足业务需要的仪器。实验室在制定URS时可以使用供应商的技术指标来提高或改变自己的指标，但不能完全依赖供应商。实验室指标和供应商的指标可能是不同的，因为实验室需要仪器或系统开展的工作可能不在供应商考虑的范围内，或者只使用仪器可用范围内很窄的一段，所以实验室需要定义仪器和系统的技术要求，否则买来的仪器可能不能满足使用需求。实验室制定了技术指标后，可以和供应商的指标进行比较，以此作为选择供应商的依据。

采购前核查清单的示例见附录C。

### 5.3 安装

安装时进行核查的内容包括：仪器按照设计和规定的要求运送，现场的仪器与配置清单一致，实验室的环境符合仪器的操作及使用要求，仪器在实验室环境下正确安装，测试软硬件符合设定要求。

安装核查适用于新仪器、二手仪器，或已有的但之前没有验证过的仪器。经过验证的仪器如果搬迁到另一地点、或由于其他原因重新安装时，通常也需进行核查。对已有的但之前没有验证过的仪器进行安装核查时，不需要重新组装安装，只需要按安装核查的内容进行核查即可。

需要时，安装核查应保留所有相关的过程及系统的文件和记录。

安装核查包括以下内容：

(1) 仪器信息描述：对仪器或仪器部件的安装情况做出描述，包括制造商、型号、序列号、软件版本、地点，适宜时可以使用图表和流程图来说明。

(2) 仪器运送到货核查：按照订单/仪器配置清单，核查到货仪器的符合性和完整性。要求仪器、软件、手册、供应品、以及其他仪器部件运达时满足订单的要求，并且没有损坏。对二手的或之前已有的仪器，应取得有关文件。

到货核查包括文件核查和仪器设备核查。

文件核查的内容包括：

——基本文件资料（包括但不限于：装箱单、包装清单、配件清单、产品合格证、主要配件合格证和说明书、接线图或总装图等）；

——制造方提供的相关技术资料（包括但不限于：质量证明文件、关键性能测试报告、仪器仪表配置的合格证明文件及其必要的计量检定或校准证书、使用说明书等。操作规程和维护规程可单独以文本形式列出，也可在使用说明书中有专门章节）；

——安装、维护所需技术资料（指导分析仪器安装、使用、维护的相关图样，如搬运示意图、安装及基础图、电器原理及线路图、备件明细表等）；

仪器设备核查的内容包括：

——到货仪器和仪器部件的型号、数量符合设计要求及购买要求，没有损坏。

(3) 安装条件确认（公用设施/环境）：确认外界环境的准备工作，核实安装地点的环境条件满足制造商的规定、符合仪器使用要求，安装位置和空间满足仪器操作、维护的需要。实验室可根据仪器大小准备合适的场所，并满足温度、湿度、洁净度、防震、防雷接地、防振动、电磁干扰等要求，电源方面应考虑电压、电流、功率、电网干扰、插头、意外停电应急措施等；还应考虑水、气、排水、排风以及安全、环保、网络连接等因素。收集记录场地准备及安装文件，包括相关公用介质（气体、水、冷媒等）验收合格文件。

(4) 组装和安装：组装、安装仪器，实施初步诊断和测试。可以由制造商、供应商、专业工程师或机构内部有资质的人员进行组装和安装。要保证硬件及软件正常安装，系统正常配置。制造商提供的安装测试和指南可以作为确定仪器可接受标准的最低参考依据，实验室可以根据需要将实验室标准补充到购买的安装包中。应收集记录系统安装文件，组装和安装中观察到的任何不正常的情况都应予以记录。

(5) 网络和数据储存：有的分析系统要求实验室在安装现场提供网络连接和数据储存能力。如有需求，应将仪器连接至网络，并核查其功能。

(6) 安装结果核查：在安装后实施仪器的初步诊断和测试，按流程核查安装情况。核查和测试包括硬件和软件。

硬件核查和测试的内容包括：

——仪器核查：证明所有模块（包括电气控制系统）正常连接及安装，可借助相关的图纸进行判断。

——测试：确保所有模块正常启动。

软件核查和测试的内容包括：

——测试：确保所有软件正常启动。

——软件安装确认：运行软件的内置程序，确认所有软件或工作站安装正常，并自动产生软件安装报告。

安装核查清单示例见附录D。

## 5.4 验收

安装完成后，可对仪器验收。验收是证明仪器在实验室环境下能够按照操作说明书中所描述的功能正常运行，运行技术指标符合设计要求。通常仪器安装之后随即验收，根据仪器的复杂情况，安装和验收也可合并进行。ISO/IEC17025标准规定：在设备投入使用或重新投入使用前，实验室应验证其符合规定要求。



每台仪器验收的情况取决于其预定的用途。验收主要内容是仪器功能测试，还包括固定参数测试、数据存储/备份/存档的安全性核查。

(1) 固定参数测试：测试仪器的固定不变的参数，例如长度、高度、重量、电压输入、载荷等。如果制造商提供的参数指标满足实验室要求，可以不用测试。如果实验室想确定这些参数，可以在实验室场地进行测试。固定参数在仪器的生命周期内不发生变化，以后不需要再次测试。

(2) 数据存储/备份/存档的安全性：可行时，按照书面程序在实验室场地测试数据处理的安全性，如存储、备份、路径和存档。

(3) 仪器功能测试：验证仪器能够按照采购方与制造商签订的技术协议的预定功能与技术指标运行，验证仪器在实验室环境下其功能满足采购方与制造商签订的技术协议规定的要求。可利用制造商提供的信息识别测试参数的指标，设计试验来评价这些参数，由实验室或者其授权人员实施测试，必要时请第三方进行验收。对大型精密分析仪器，主要是验证仪器在空转情况下（不测试实际样品），在仪器设计的极限范围内运行良好，也就是一个最小限和最大限试验的验证。

功能测试包括关键操作功能测试和安全功能测试，主要内容包括：

- 工作条件核查
- 功能核查（仪器仪表的核查、运行前的核查测试）
- 运转核查
- 控制程序核查
- 安全性能核查
- 各项技术指标核查
- 运行可靠性试验。

功能测试可能需要用到校准设备。比如温度，需要利用外界的温度设备来验证仪器本身设计的最高和最低温度，是否在设计范围内。比如进样体积，如果进样量大可以使用已校正好的量具来核查；如果体积较小，就需要通过间接方法来核查，如液相的进样准确性，可以通过标准样品连续进样来核查。

验收可以采用仪器校准和期间核查的结果。但需要注意的是，校准/检定主要依据国家校准规范或计量检定规程，与实验室实际用到的功能可能会有差异，在使用时应予以识别。仪器期间核查的项目和核查方法没有统一规定，各实验室水平不同，仪器期间核查的作业指导书可能需要经过进一步细化具体操作，需完善和规范相关记录，才能作为验收和运行核查的输入。

验收测试可设计为部分或整体式进行实施。采用部分测试方式有助于直接互换部件而无需再确认。涉及到整个系统时，可以进行整体测试。复杂设备的验收测试一般由设备生产厂家执行，它是产品购买的一部分。

日常分析检测不是验收核查的组成部分。验收核查需要专门设计以证明仪器在实验室环境中能够按照技术指标运行。验收核查通常不需要按固定间隔重复实施。仪器

验收核查的频次取决于仪器设备本身的状态、仪器设备生产商的建议、实验室的使用经验和使用程度。当仪器经过重大维修或改造后，在重新启用前应当重复有关验收和运行测试。若仪器有移动、维修、更换主组件或增加配件时，应评估是否需要重做验收以及需要重做的项目，需要时应对仪器部分性能作非例行性核查，以核查仪器是否能继续正常工作。

验收完成表示仪器进入正式使用的阶段，使用单位根据制造商提供的相关仪器设备资料制定操作/维护保养规程，并对人员进行培训。

由于实验室内仪器种类繁多，不同仪器需进行核查（包括验收和运行核查）的项目和参数千差万别，为给实验室对仪器验收和运行核查提供具体指导，本文件以常规检测实验室中使用量大面广的高效液相色谱仪（HPLC）为例（见附录 E 和附录 F），提供了实施验收和运行维护的具体范例。对于其他仪器的确认，实验室可根据自身需求和实际经验参照本范例确定适合自身的核查项目和可接受标准。

## 5.5 运行

仪器设备日常运行过程中，为确保其正常可靠状态，可实施运行核查。运行核查是在安装验收合格后进行，确定仪器设备在常规使用条件下的性能自始至终与说明书一致的过程。通过运行核查可证明仪器设备对预定用途的持续适用性。运行核查近似对应于仪器的期间核查。ISO/IEC 17025标准规定：当需要利用期间核查以保持对仪器设备性能的信心时，应按程序进行核查。

运行核查主要是针对能直接影响检测结果的关键设备和系统。运行核查需要有预先确定的关键性能指标、运行参数要求、测试方法、以及可接受标准。如果需要重复测试的话，需确定测试的频次。运行核查的所有细节要求应在核查方案中详细规定。仪器设备的运行核查应制定核查方案且经负责人审核批准。

运行核查主要内容是性能核查，还包括预防性维护/维修、建立运行/校准/维护/变更控制的操作规范。

（1）性能核查：实施单一或系列运行测试活动，以证明仪器性能满足预定用途。运行测试是在负载实际样品运行条件下，证明仪器设备能够满足测试方法和实验室的要求。运行测试通常以仪器设备的日常应用为基础开展，一般使用某一种样品具体的测试方法，对已知的样品或标样进行测试。运行测试方案设计应科学合理，反映出仪器设备的日常预定用途。在测试样品的同时进行的一些系统适用性测试或质控核查的结果可用来证明仪器性能正常。运行测试可以按模块式或整体式实施。实验室的运行测试判定指标应证明仪器能正常可靠地用于预定用途，需要时，运行测试和验收测试可以对结果设置不同的判定指标。

运行核查应对仪器设备性能进行日常核查，或在每次使用仪器设备前进行核查，做好记录，并建立使用和维护的操作规范。特别需要关注重要且最可能随时间变化的

性能参数，如液相色谱仪中的检测器基线噪音等。

运行核查采用标准物质或者质控样按预定的方法开展。运行核查用标准物质与检测对象有关。运行核查的内容可以包括：

- 分析处理能力；
- 检出限、灵敏度等；
- 结果的重复性；
- 安全性能；
- 负载运行可靠性试验；
- 其他。

运行核查的频次取决于仪器的耐用性和测试的风险程度，核查应按核查计划开展，也可以根据仪器设备的使用情况不定期进行核查，例如在每次使用时进行，这与使用仪器的经验有关。每次使用仪器设备时重复同样的运行测试有助于积累仪器性能的历史数据，以便掌握仪器设备的稳定性。此外也可以将仪器并入整体支持系统统一考虑，确保仪器持续保持适用性。

(2) 预防性维护和修理：周期性的预防性维护保养适用于诸多仪器设备，有些行业或专业对仪器设备是有预防性试验标准要求的，实验室应根据仪器设备的使用特点，制定相应的预防性测试计划。当某仪器设备未能达到运行测试指标，应对其进行维护和修理。维护和修理后需要重复相关的一个或多个运行测试，以确认仪器设备相关技术参数满足要求。

(3) 建立操作/校准/维护/变更控制程序：应建立仪器的使用维护和校准程序。所有的维护和校准活动应记录并予以保存。

运行核查清单和实施范例见附录F，同时附录G给出了色谱类分析仪器运行核查用标准物质的筛选原则。

## 6 验证实施

### 6.1 验证范围和仪器分类

实验室仪器设备种类繁多，对所有仪器使用单一的验证方式显然是不合理的。实验室应根据需要确定仪器的验证范围。仪器的验证范围应根据仪器的预期用途而定。直接或间接影响最终结果的仪器，包括辅助仪器属于必须验证的范围；其他不影响最终结果的仪器可不列为验证的范围。为方便起见，可以根据不同的验证要求将仪器分为A、B、C三类管理，见图2。

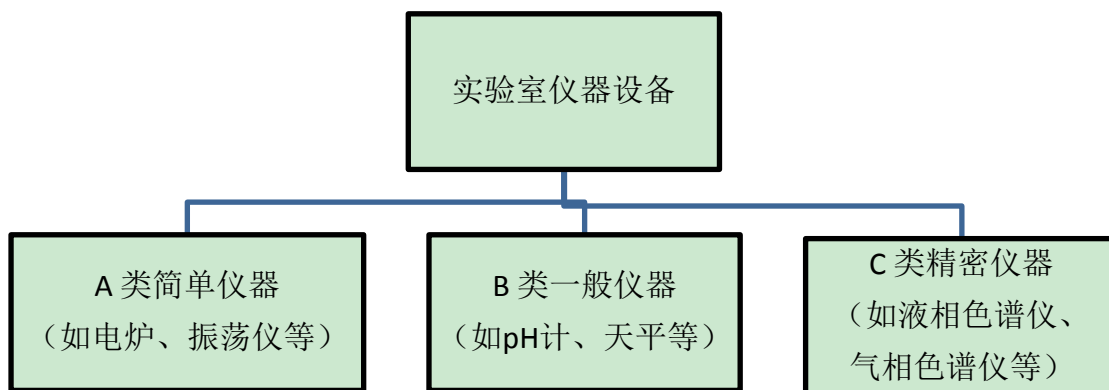


图 2 仪器分类

以下对这三类分别说明和举例，需要注意的是，给出的仪器分类清单仅仅是举例列举，分类也不对实验室使用的仪器提供精确的分类，实验室应根据具体的仪器和应用来进行分类管理，根据特定的要求对仪器做出准确的分类。同样的设备根据不同的实验室需要，可能在这个实验室这里适合划分到一个类别，在另一实验室那里适合划分到另一类别，所以一定是由实验室来对仪器的验证类别进行选择划分。

#### (1) A类

A类指不具备测量能力的简单设备，不需要进行校准。A类仪器本身简单，对试验结果不能产生直接的影响，对其验证应关注其基本功能，可以将制造商提供的技术参数直接作为实验室的要求。判定A类设备是否满足实验室要求的方式是通过目击观察其运行情况进行确认并予以记录。A类设备的例子包括氮气蒸发器、磁力搅拌器、加热盘、涡流混合器、微波消化装置、离心机、振摇器、电炉、超声波清洗器等。

#### (2) B类

B类指能够提供测量值的一般仪器，其控制的物理参数（例如温度、压力、流量等）需要进行校准。B类仪器不是精密仪器，但仪器状态对试验结果能产生直接的影响，此类仪器做仪器验证可以简略来做。对B类设备应关注其基本功能和运行指标，实验室要求一般和制造商提供的技术参数相同。判定B类仪器设备是否满足实验室要求的方式是在安装和验收阶段根据仪器设备的标准操作规程来操作和确认，并形成文件化记录。简单设备的安装和验收可以合成一个步骤来做。B类设备的例子包括pH计、天平、马弗炉、冷藏-冷冻室、水浴槽、稀释仪、精密培养箱、恒温恒湿振荡器、恒温振荡器等。

#### (3) C类

C类是包括仪器和计算机分析系统的精密仪器。C类仪器的安装是复杂的工程，要求在专业人员的帮助下进行。对C类仪器应按照上面的4个阶段实施全面验证。实验室对C类仪器应根据仪器的应用领域设置对其功能、运行和性能极限的技术要求。判定C类仪器是否满足实验室要求的方式是根据特定的功能测试和性能测试来确认。

C 类设备的例子包括：原子吸收光谱仪、溶出度仪、电子显微镜、火焰原子吸收光谱仪、高压液相色谱仪、质谱仪、酶标仪、X 射线荧光光谱仪、X 射线衍射仪、二极管阵列检测器、气相色谱仪、红外光谱仪、拉曼光谱仪、紫外/可见光光谱仪、原子发射光谱仪等精密仪器等。

仪器分类有一个潜在的风险评估的理念，A 类风险最低，需要做的验证工作最少，而 C 类风险最高，需要大量验证工作来进行控制。

仪器分类的基础是其预定用途，也就是实验室需求。例如超声槽，一般划分在 A 类，但实际应如何划分完全取决于其用途。如果超声槽只是用于溶解容量瓶中的物质，可以通过观察来判断物质是否溶解，如果未完全溶解，可以将容量瓶再放进去打开开关再工作几分钟，这种情况下超声槽可以归在 A 类。但是，如果方法要求特定的超声能量，要求容量瓶放置在槽中的特定位置，这种情况下不同的用途将导致超声槽归入 B 类仪器，需要对超声槽能量参数进行校准，需要进行安装验收以确定安装装置满足要求。更为复杂的情况下，超声槽作为仪器的独立部件并入到机器化系统中使用。这时可以从两个途径进行核查，一是对超声槽单独安装和核查，将超声槽作为 A 类或 B 类进行核查（依据预期用途）；另一是作为机器化系统运行的一部分进行核查，将超声槽作为 C 类进行核查。所以对仪器划分归类时，一定要考虑其预期用途，按实验室需求进行归类。

## 6.2 验证执行人

仪器验证涉及多个相关方，但仪器验证的职责应由实验室承担。咨询人员、设备制造商或供应商、仪器管理部门和质量保证人员需要时可以提供建议和帮助，但仪器验证的最终责任是在实验室。

实验室在实施验证时首先确定适当的组织机构，建立仪器验证负责部门，组成验证小组，确定验证方案制定、实施、审核批准等人员，规定各类人员的职责。一般可以设置为四类人员：（1）负责人，负责验证管理工作，最好由具有仪器仪表、检测、计量、生产等方面知识和经验的人员担任；（2）仪器负责人，负责某一类仪器的验证管理，应当是熟悉仪器设备和有关检测领域的专业人员；（3）验证实施人员，负责某类仪器验证的具体实施，熟悉仪器操作和实际应用，有相当的实际工作经验；（4）质量监督人员，负责对验证过程实施监督。实验室方各类人员应在仪器验证方面接受适当且足够的培训，并按规范要求保持培训记录。

实验室对验证的全过程负责，但实施验证过程中，验证的具体工作并非完全由实验室的人员承担。外部机构可提供验证服务，但实验室日常的验证管理工作不能完全依赖外部资源。

采购前核查是由供应商和实验室共同实施，根据仪器的预定用途、实验室需求、分析仪器产品标准以及其他有关要求进行核查。

安装、验收和运行核查的实施方式有三种：

- 由实验室根据验证方案进行确认完成；
- 由供应商和实验室共同完成；
- 由供应商或第三方根据预定方案完成。

安装核查一般由供应商与实验室共同完成，仪器设备安装完毕时，供应商会对仪器作现场安装后的测试，出具测试报告，作为安装核查的最后一份文件。往后若仪器的位置没有移动，则安装完毕的本体部分原则上不必再进行安装核查。

验收一般由供应商和实验室共同完成。通过验收，供货商将设备或系统调至适当的工作状态，同时培训实验室人员；实验室人员学习操作、日常维护保养的技巧并验收设备。

运行核查一般由实验室实施，实验室必须通过日常运行核查来保持仪器设备的验证状态。不建议由供应商或第三方机构来实施运行核查，原因是仪器设备用于实际检测时，检测结果除了仪器的因素之外，使用者对于样品的制备、实验操作手法的差异，以及检测方法可行与否等，都会显著影响检测结果。为保证检测结果的准确性和可靠性，在运行核查前，必须先执行安装及验收的核查，而且为保证操作人员对实验流程及仪器操作的可靠性，运行核查应由使用者独立来完成。当采用新实验方法及新的操作者上机时，需要再作一次运行核查。

需要注意的是，虽然现在供应商或一些专门的机构可以提供仪器设备安装、验收和运行核查的服务，实验室还是要参与从采购开始的整个验证过程，要审核服务机构的方案和测试报告。

### 6.3 验证实施程序

实施仪器验证时，一般按以下程序开展。

(1) 确定适当的组织机构，建立仪器验证负责部门，明确负责人、成员及其相关权责。

(2) 对所有仪器设备分别设定编号，建立仪器清单。

(3) 根据仪器的应用，评估验证需求，对仪器进行分类。

(4) 建立各项仪器验证计划，对验证活动进行策划。有些仪器设备的验证要求技术性较高，可以采用委托外部的方式。

(5) 建立各项仪器验证方案，形成验证活动的作业文件，建立验证报告格式表。

(6) 按照预先确定和批准的验证方案实施验证，详细准备验证所需人员、设备、文件、表格、标准物质、质控物质，核查验证试验所需前处理、仪器设备、工具等条件，留下原始记录。

(7) 形成验证报告，做出结论。

仪器验证的要求与实验室活动的复杂程度、风险程度密切相关，实验室对数据

质量的要求越高，对仪器验证的要求也越高，这将增加验证活动的深度，对验证的文件化要求也更为严格。对一般实验室，仪器验证活动融于日常的仪器设备管理活动中，可根据需要产生和保留验证的有关文件。

## 6.4 验证计划

验证计划是说明如何进行验证并确定验证合格标准，包括验证项目概述、验证的目标、验证的范围、验证的内容、验证的方法、验证合格的判定标准、验证所遵循的法规标准、被验证的仪器情况、验证的组织机构、验证文件的要求、验证进度计划等内容。

## 6.5 验证方案

验证方案是验证计划的细化，是在验证计划的基础上结合验证要求制定的具有可操作性并确定验证合格标准的文件，应根据分析仪器的产品标准、实验室需求标准和分析方法等要求制定验证方案。

验证方案通常由三部分组成：一是设定的标准，即核查及试验应达到什么要求；二是验证内容，说明核查、校正及试验的具体内容；三是记录表格，即核查及试验应记录的内容、结果及评估意见。

验证方案应覆盖每个阶段，经过审核和批准，作为受控文件使用。验证方案可以是实验室自己准备，如果委托专门的公司或供应商来完成测试，也可以由他们准备测试方案及仪器标准操作程序(SOP)，但方案必须预先经实验室批准后方可实施。在使用之前，还可用附加的文件或测试对供应商提供的方案进行补充。

制定验证方案的时候，应当定义关键参数及相关的可接受标准。验证方案的基本信息包括：

- 文件编号、版本号（修订版本号）、文件标题；
- 起草人、审核人和批准人的信息，以及签署和日期；
- 验证方案修订记录。

验证方案主要内容有：

——验证目的，即验证分析仪器设计和制造符合产品标准，安装符合说明书上规范要求，运行达到预期用途，性能指标符合相应的分析方法要求等；

——仪器基本情况和主要信息，例如：型号、名称、出厂编号、固定资产编号、使用部门、主要技术参数等；

——执行标准和规范；

——使用仪器登记表；

——试验部分：试验内容、要求、试验方法、试验结果、合格标准等；

——偏离说明与结论，并经验证人与审核人签名；

——结论；

——验证方案编制人员、验证方案实施人员（作业人员、陪同人员、审批人员）、验证负责人签名及日期。

## 6.6 验证原始记录

仪器验证的各阶段均应有原始记录。验证原始记录包括三类内容：

一是按照预先制订并批准的验证方案实施时完成的记录。验证方案规定了应当完成的记录，在实施时应据此形成记录，记录应及时、清晰并有适当的说明。

二是漏项或偏差记录。验证过程中可能会出现一些没有预计到的问题、偏差，甚至出现无法实施的情况，这些均应作为原始记录在记录中详细说明。在执行期间，对已批准方案的任何重大变更，如可接受标准、操作参数等，均需按照偏差记录在册，并进行科学合理的评判。这部分的内容可作为验证方案的附件，附在验证报告中。

三是仪器设备的自动记录。这类记录需要时应由实施验证的人员在记录上做出必要的说明，签名并签注日期后，作为原始记录保存。

## 6.7 验证报告

验证报告是按照验证方案实施验证后，形成包括验证过程、方式和结果等内容的总结性文件。主要包括依据验证方案收集到的各类信息、已完成验证试验的结果、漏项及发生的偏差等。验证报告对验证活动进行回顾、审核，依据验证目标做出结果判定。各阶段均有阶段性验证报告，验证报告应经过审核、批准。如果验证报告由外部机构提供，也应当由实验室人员核查其适用性后方可批准。

验证报告中应包括验证的评价和结论，且结果应与可接受标准比对，对可接受标准的任何变更都应当进行评判，并在验证结果中做出最终建议。若验证结果不符合预定的可接受标准，需作为偏差按照规定进行处理。偏差应当在验证报告中进行报告。

## 6.8 验证文件

验证文件是在验证过程中得到的文件化材料，是验证实施的证据，包括验证实施的依据文件和实施过程中的记录文件。主要有验证计划、验证方案、验证报告及实施验证过程中形成的其他相关文档或资料。验证文件适当的时候可以合并，例如安装和验收的文件有时可以合并在一起。

在仪器的生命周期中，良好的文件管理是非常重要的。验证文件应按文件和管理的要求进行管理和保存。



## 附录A 数据质量组成

为了得到可靠的分析测试数据，需要考虑四个关键因素，即仪器验证、分析方法验证、系统适用性试验、质控样核查，这四个方面叠加构成数据质量三角形。

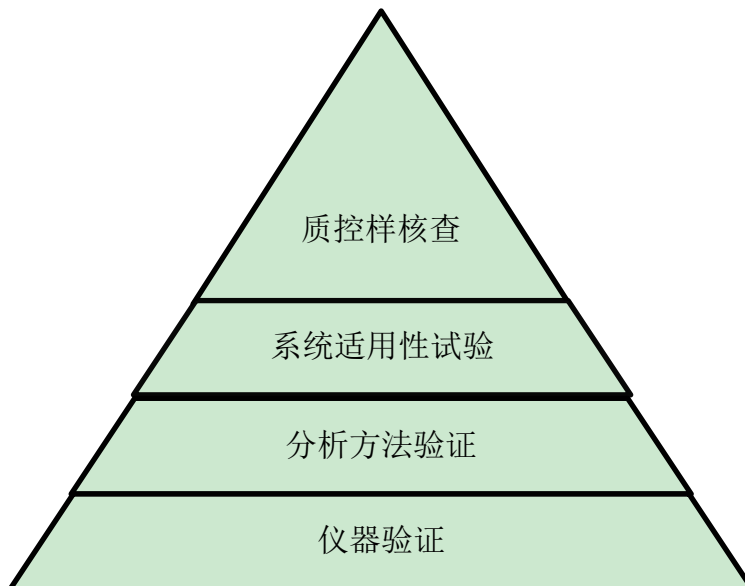


图 A.1 数据质量的组成

数据质量三角形中的四个因素不是简单的叠加关系，而是有内在联系的。在 USP1058 中，分析工作质量的基础是仪器验证，一定要先进行仪器验证，通过验证可以证明仪器适用于预期的用途，适用于检测时的运行参数。类似于搭建房屋，验证的下一步是引入和验证分析方法，要注意方法涉及到的参数是经过验证的，不能在验证范围之外应用方法。下一步是在开展实际样品分析之前核查仪器的工作，例如用校准过的砝码核查天平是否工作正常，这就是系统适用性核查，一般在分析样品时进行。最后一步是用质控样或盲样核查仪器读数是否正常，以此增强方法应用的信心。分析仪器验证和分析方法验证在分析试验开始之前对分析质量有帮助，系统适用性试验有助于在样品分析刚刚开始之前确认分析结果的质量，而质控样核查有助于在样品分析过程中确认分析结果的质量。在数据质量三角形中，仪器验证位于底部，是数据质量的基础，如果没有进行仪器验证或者验证有误，其他的工作可能都是无用的。

## 附录B 4Q 验证释义

仪器验证是国际上多个国家和权威组织对药品生产企业在仪器设备管理上的法规强制要求。经济合作与发展组织 (Organization for Economic Cooperation and Development, OECD) 良好实验室规范原则 (GLP) 明确要求 GLP 试验机构应对计算机化的实验仪器进行验证。欧洲官方药品控制实验室 (official medicine control laboratory, OMCL) 制定了仪器验证 (确认) 的核心文件。美国药典 (United States Pharmacopoeia, USP) 有专门应用于仪器分析的文件 USP1058 《分析仪器验证指导原则》, USP 的标准在美国由药品与食品管理局 (FDA) 强制实施。

目前国内外药品行业对仪器的质量管理普遍实行的是“4Q验证”,“4Q验证”可分为4个连续阶段,依次是设计确认 (Design Qualification, DQ)、安装确认 (Installation qualification, IQ)、运行确认 (Operational Qualification, OQ) 和性能确认 (Performance Qualification, PQ)。

### B.1 设计确认 (DQ)

设计确认 (DQ) 是确认仪器的功能和操作指标满足仪器的预定用途, 以此作为选择仪器供应商的标准。DQ包括的内容有: 实验室根据使用要求, 提出实验室需求说明 (User requirements specification, URS); 仪器供应商有针对性地回复URS, 对仪器硬件/软件的各项指标进行设计确认; 实验室对供应商的DQ进行确认, 以保证满足仪器的预定用途; 实验室选择供应商。DQ由实验室负责, 实验室应确保仪器适用于预期用途。供应商只能作为仪器DQ的一部分, 负责提供技术指标和其他有关信息。URS是由实验室提出的, 不能完全依赖供应商。DQ在仪器购买前完成。

### B.2 安装确认 (IQ)

IQ是确认收到的仪器与设计 and 指定的仪器相符, 仪器在选定的环境中正确安装, 并且该仪器在这种环境中运行和使用是合适的。一般过程包括: 仪器信息描述-仪器运输-公共设施环境-组装和安装-网络和数据储存-安装结果确认。在IQ阶段需要记录的内容包括: 仪器设备的供应商、型号、序列号等信息的记录, 实验室为验证其完整性依据合同清单对货物进行清点的记录, 安装验收报告以及实验室温湿度等环境是否符合安装要求的记录等资料, 这些记录资料应存档。IQ属于仪器设备首次验证的内容, 需要由实验室和供应商在新购置或安装的仪器设备正式投入使用前完成。

### B.3 运行确认 (OQ)

OQ是确认该设备在选定的环境下能够按照操作说明书中所示的功能运行的过程。每个仪器的OQ程度取决于其预定的用途。在OQ阶段, 实验室需要按照制定好的OQ规程对仪器设备的性能指标进行测试和判定, 并进行规范化的记录。重点在于OQ规程的制定和记录表格的受控。一般包括: 固定参数测试-数据存储/备份/存档安全性-仪器功能测试。可设计为系统单个组成的模块式或整个系统的整体式进行验证。应按照一定的间隔周期重复测试, 其频次取决于仪器设备本身的状态、仪器设备生产商的

建议、实验室的使用经验和使用的程度。当仪器设备发生重大维修、改装或迁移后，在重新启用前应该进行 OQ，以确保设备运行。所有 OQ 活动应记录并存档。

#### B.4 性能确认 (PQ)

PQ 是确认仪器在常规使用条件下的性能自始至终与说明书一致的过程，包括性能检查-预防性维护和修理-建立运行/校准/维护/变更控制的操作规范。PQ 测试可以模拟在 OQ 中进行的那些测试，可以设计为模块式或整体式，但是如果需要，其结果的质量标准可以设定得不同。在 PQ 期间，应对仪器设备性能进行日常检查或在每次使用仪器设备时进行检查，并建立使用和维护的操作规范，特别需要关注重要且最可能随时间变化的性能参数，如液相色谱仪中的检测器基线噪音等。当某仪器未能通过 PQ 测试，应对其进行维护和修理，并在维护修理后重复相关的一个或多个 PQ 测试，以确保仪器的合格状态。所有的维护和校准活动均应记录并存档。

#### B.5 “4Q 验证”与 ISO/IEC17025 对设备管理要求的比较

ISO/IEC17025 标准中对实验室仪器设备质量管理基本能够满足“4Q 验证”的要求。从仪器验证各阶段具体的活动内容看，设计确认 (DQ) 对应于 ISO/IEC17025 标准中的仪器采购，安装确认 (IQ) 对应于设备的安装和验收，运行确认 (OQ) 对应于设备使用前的校准和核查，性能确认 (PQ) 对应于设备的期间核查。这些活动在 ISO/IEC 17025 标准 6.4 设备部分都有体现，但 ISO/IEC17025 标准中没有仪器验证的定义，也没有仪器验证的实施步骤。本文件对仪器验证各阶段的要求更为具体，更加注重仪器对预期用途的适用性，具有更丰富的内涵。

## 附录C 采购核查示例

表 C.1 仪器和供应商的选择核查表

生产商:

供应商/分销商:

仪器名称/型号:

项目	技术要求	优点(仪器/供应商)	评估	
			通过	不通过
技术				
连接/数据处理				
接口				
数据转移至数据表				
与其它软硬件的兼容性, 例如 LIMS 系统				
安全				
辐射				
暴露保护				
文件				
手册(纸质件)				
操作				
用户界面语言				
服务和维护				
提供的服务				
质量保证				
发货(时长等)				
技术支持				
安装				

要求的支持条件和环境:

性价比分析:

建议/决定:

日期/签名: 日期/批准签名:

## 附录D 安装核查示例

表 D.1 仪器安装及批准使用表

仪器名称和型号:

仪器编号:

核查项目	通过	未通过 (缺陷描述)
与订单符合性 (仪器/材质/文件)		
损伤核查		
要求环境核查 (连接/环境条件)		
仪器安装, 包括控制模块		
开机性能核查和对话功能		
建议		
结论		
日期/签名		
批准使用: 日期/签名:		

## 附录E 验收核查示例

以高效液相色谱仪（HPLC）为例，给出进行验收时需要核查的仪器模块、核查参数、典型的可接受标准（见表 E.1），并针对每个仪器模块和参数核查提供相应的核查方法。表 E.1 中所列技术指标仅供参考，实验室可根据经验和本身需求确定仪器核查的项目参数，并设定参数的可接受限。

表E.1 HPLC验收核查表

项目 序号	仪器模块	核查参数	可接受限	核查 结论
1	泵	<ul style="list-style-type: none"> <li>泵耐压</li> <li>流量准确性</li> <li>流量稳定性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>无泄漏</li> <li>误差不超过±2.0%</li> <li>误差不超过±2.0%</li> </ul>	
2	自动进样器	<ul style="list-style-type: none"> <li>进样器温度准确性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>不超过±3°C</li> </ul>	
4	柱温箱	<ul style="list-style-type: none"> <li>恒温准确度</li> <li>柱温稳定性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>不超过±2 °C</li> <li>不超过1.0°C/h</li> </ul>	
5	检测器	<b>紫外-可见光检测器</b> <b>二极管阵列检测器</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>基线噪声</li> <li>基线漂移</li> <li>波长示值误差</li> <li>波长重复性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\leq 3 \times 10^{-4}</math> AU</li> <li><math>\leq 5 \times 10^{-3}</math> AU/0.5h</li> <li>不超过 ±2 nm</li> <li>不超过2 nm</li> </ul>	
		<b>荧光检测器</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>基线噪声</li> <li>基线漂移</li> <li>波长示值误差</li> <li>波长重复性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\leq 5 \times 10^{-4}</math> FU</li> <li><math>\leq 5 \times 10^{-3}</math> FU/0.5h</li> <li>不超过 ±2 nm</li> <li>不超过2 nm</li> </ul>	
		<b>示差折光检测器</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>基线噪声</li> <li>基线漂移</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\leq 5 \times 10^{-9}</math> RIU</li> <li><math>\leq 5 \times 10^{-7}</math> RIU/h</li> </ul>	
		<b>蒸发光检测器</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>基线噪声</li> <li>基线漂移</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\leq 1</math> mV</li> <li><math>\leq 5</math> mV /0.5h</li> </ul>	

### E.1 泵

#### E.1.1 泵耐压

将仪器各部分连接好，以 100%甲醇（或纯水）为流动相，流量为 0.2 mL/min，按说明书启动仪器，压力平稳后保持 10 min，用滤纸检查各管路接口处是否有湿迹。卸下色谱柱，堵住泵出口端（压力传感器以下），使压力达到最大允许值的 90%，保

持 5 min 应无泄露。

### E. 1. 2 泵流量准确性

启动仪器，设定流量 ( $F_s$ )，压力稳定后，在流动相(密度  $\rho$ ) 出口处用事先称重过的洁净容量瓶 ( $W_1$ ) 收集流动相，同时用秒表计时 ( $t$ )，收集预定时间流出的流动相，在分析天平上称重 ( $W_2$ )，按公式 (1) 和公式 (2) 计算流量实测值  $F_m$  和流量准确性误差  $S_s$ 。流量分别取 0.1 mL/min、0.2 mL/min、0.5 mL/min、1.0 mL/min 和 2.0 mL/min (具体测量点可根据仪器的流量范围自行选择设定)。

$$F_m = (W_2 - W_1) / (\rho \cdot t) \quad (1)$$

$$S_s = (F_m - F_s) / F_s \times 100\% \quad (2)$$

### E. 1. 3 泵流量稳定性

计算方法：取 3 次测量结果的极差计算稳定性。

$$S_R = (F_{\max} - F_{\min}) / F_m \times 100\% \quad (3)$$

## E. 2 自动进样器

在样品盘上均匀选取 10 个点，将样品瓶加 1mL 纯水，分别放置在这 10 个点上，铂电阻置于样品瓶内。温度稳定 30 min 后开始测量，设定值与 10 个点的温度平均值的差值即为温度准确性。设定温度可选取 10 °C 和 40°C，或依据仪器条件或实验要求进行选择。

## E. 3 柱温箱

将温度计探头放置在柱温箱中部，分别测试 40°C 和最高可控温度的 90% 处的温度值，每 10 分钟记录一次，记录 7 次，共计 60 分钟，计算平均值。设定值与平均值之差即为柱温准确度。在 40°C 下，7 次测量值的最大值与最小值之差即为柱温稳定性。

## E. 4 检测器

### E. 4. 1 紫外-可见光检测器及二极管阵列检测器

#### E. 4. 1. 1 波长示值误差与波长重复性

在仪器内置波长准确度和调整的测试程序时，优先按照仪器自带测试程序进行检测；在无自带测试程序时，选用标准溶液进行检测。方法如下：

流动相：15%乙腈-水溶液；色谱柱：RP18, 5  $\mu$ m 30-50 x2, 1-4.6 mm 或者 2.0 m  $\times$  0.12 mm ID 毛细管柱；柱箱温度：40 °C；流速：1.0 mL/min (使用 15% 的乙腈-水溶液)；注射量：20  $\mu$ L。

用注射器将紫外标准溶液重铬酸钾 (标准波长 235 nm、257 nm、313 nm 和 350 nm) 从检测器入口注入样品池中冲洗，并将池充满，将检测器波长调到低于标准波长

5 nm 处，调检测器波长，每 10 s 改变 1 nm，工作站记录所得到的折线，折线的最高点（或最低点）对应的波长与标准溶液波长之差为波长示值误差。每个波长重复测量 3 次，其中最大值与最小值之差为波长重复性误差。

用注射器将紫外标准溶液咖啡因（标准波长 273 nm）从检测器入口注入样品池中冲洗，并将池充满，将检测器波长调到低于标准波长 5 nm 处，调检测器波长，每 10 s 改变 1 nm，工作站记录所得到的折线，折线的最高点（或最低点）对应的波长与标准溶液波长之差为波长示值误差。每个波长重复测量 3 次，其中最大值与最小值之差为波长重复性误差。

有吸光值显示的检测器，改变波长时可直接读出吸光度值，其最大（或最小）吸光值对应的波长与参考波长之差为波长示值误差。有波长扫描功能的仪器可画出标准溶液的光谱曲线，其波峰（或波谷）对应的波长与参考波长之差为波长示值误差。对于有内置标准滤光片可进行自检的仪器可直接采用其测量数据。

#### E. 4. 1. 2 基线噪声

将输液泵与检测器的“入口”相连，检测器的信号输出端与色谱数据工作站（或记录仪）连接，流动相为二次蒸馏水，泵流量设定 1.0 mL/min，运行系统，记录基线 1 h。

开机预热后，记录基线 1 h。选取所记录基线中噪声较大的 5min 作为计算噪声的基线，以 1 min 为界画平行包络线，按公式（4）计算基线噪声。5 个平行包络线宽度的平均值，作为检测器基线噪声。

将输液泵停止运行（此时检测池内充满二次蒸馏水），记录静态基线 5 min（如图 E.1 所示），计算基线噪声。

$$N_d = \sum_{i=1}^5 y_i / n \quad (4)$$

式中： $N_d$ —基线噪声；

$y_i$ —第  $i$  个平行包络线基线宽度；

$n$ —平行包络线个数， $n = 5$ 。

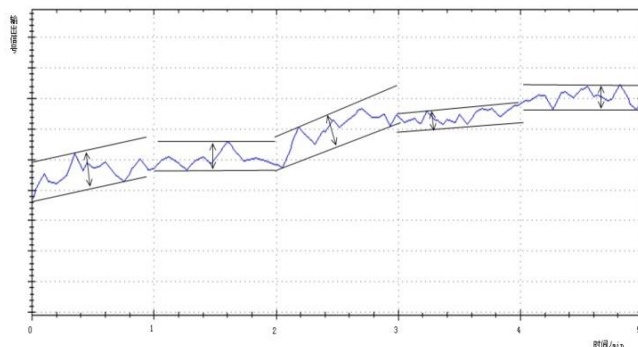


图 E.1 基线噪音图（谱图引自 JJG 705-2014）



### E. 4. 1. 3 基线漂移

将输液泵与检测器的“入口”相连，检测器的信号输出端与色谱数据工作站（或记录仪）连接，流动相为二次蒸馏水，泵流量设定 1.0mL/min，运行系统，记录基线 1h。

开机预热后，记录基线 1h（如图 E. 2 所示），取 1h 内平行包络线的中心线的起点与终点的差值为检测器基线漂移。

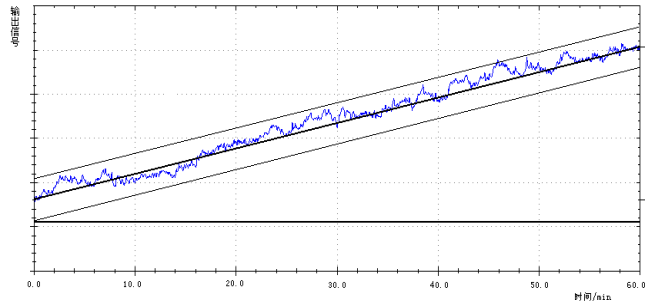


图 E.2 基线漂移图（谱图引自 JJG 705:2014）

### E. 4. 2 荧光检测器

#### E. 4. 2. 1 波长示值误差和重复性

1. 连续波长：萘-甲醇 290nm（激发），330nm（发射）注入  $1 \times 10^{-7}$ g/ml 萘-甲醇标准物质，冲洗检测池并将其充满。调整激发波长为 290nm，发射 325nm 到 335nm，每 5s 到 10s 改变 1nm，记录每个波长下的吸收值，曲线最高点对应的波长与参考值波长之差为发射波长的示值误差

2. 使用去离子水，调整波长 350nm 和 397nm。

#### E. 4. 2. 2 基线噪声

开机预热后，记录基线 1h。选取所记录基线中噪声较大的 5min 作为计算噪声的基线，以 1min 为界画平行包络线，按公式（4）计算基线噪声。5 个平行包络线宽度的平均值，作为检测器基线噪声。将输液泵停止运行（此时检测池内充满二次蒸馏水），记录静态基线 5min，计算短期基线噪声。

#### E. 4. 2. 3 基线漂移

将输液泵与检测器的“入口”相连，检测器的信号输出端与色谱数据工作站（或记录仪）连接，流动相为二次蒸馏水，泵流量设定 1.0mL/min，运行系统，记录基线 1h。

开机预热后，记录基线 1h，取 1h 内平行包络线的中心线的起点与终点的差值为检测器基线漂移。

### E. 4. 3 示差折光检测器

#### E. 4. 3. 1 基线噪声

开机预热后，记录基线 1h。选取所记录基线中噪声较大的 5min 作为计算噪声的基线，以 1min 为界画平行包络线，按公式（4）计算基线噪声。5 个平行包络线宽度的平均值，作为检测器基线噪声。将输液泵停止运行（此时检测池内充满二次蒸馏水），记录静态基线 5min，计算短期基线噪声。

#### E. 4. 3. 2 基线漂移

将输液泵与检测器的“入口”相连，检测器的信号输出端与色谱数据工作站（或记录仪）连接，流动相为二次蒸馏水，泵流量设定 1.0mL/min，运行系统，记录基线 1h。

开机预热后，记录基线 1h，取 1h 内平行包络线的中心线的起点与终点的差值为检测器基线漂移。

### E. 4. 4 蒸发光检测器

#### E. 4. 4. 1 基线噪声

选用 C18 色谱柱，将仪器各部分连接好，以甲醇为流动相，流量为 1.0mL/min，漂移管温度 70℃（低温型 35℃），雾化气体流量为（2.5~3.0）L/min 或适当的气体压力（280~350）kPa，灵敏度选择在适当的挡位，接通电源，待仪器稳定后记录基线 1h，计算参照示差检测器。

#### E. 4. 4. 2 基线漂移

计算参照示差检测器。

## 附录F 运行核查示例

以高效液相色谱仪（HPLC）为例，给出进行运行核查时需要核查的仪器模块、核查参数、典型的可接受标准（见表 F.1），并针对每个仪器模块和参数核查提供了相应的核查方法。表 F.1 中所列技术指标仅供参考，每个实验室可根据经验和实验室本身需求确定仪器核查的项目参数，并设定参数的可接受限。

表F.1 HPLC运行核查表

项目 序号	核查项目	核查参数	可接受限	核查结论
1	泵	<ul style="list-style-type: none"> <li>梯度准确性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>误差不超过±2.0%</li> </ul>	
2	自动进样器	<ul style="list-style-type: none"> <li>进样体积准确性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>不超过 ±3.0%</li> </ul>	
3	检测器	<b>紫外-可见光检测器</b> <b>二极管阵列检测器</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>响应线性</li> <li>最小检测浓度</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>r^2 \geq 0.999</math>,</li> <li><math>\leq 5 \times 10^{-8} \text{g/mL}</math> 萘-甲醇溶液</li> </ul>	
		<b>荧光检测器</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>最小检测浓度</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\leq 5 \times 10^{-9} \text{g/mL}</math> 萘-甲醇溶液</li> </ul>	
		<b>示差折光检测器</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>响应线性</li> <li>最小检测浓度</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>r^2 \geq 0.995</math>,</li> <li><math>\leq 5 \times 10^{-6} \text{g/mL}</math> 胆固醇-甲醇</li> </ul>	
		<b>蒸发光检测器</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>最小检测浓度</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\leq 5 \times 10^{-6} \text{g/mL}</math> 胆固醇-甲醇</li> </ul>	
4	整机性能	<b>紫外-可见光检测器</b> <b>二极管阵列检测器</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>定性重复性</li> <li>定量重复性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\leq 1.0\%(\text{RT})</math></li> <li><math>\leq 3.0\%(\text{A})</math></li> </ul>	
		<b>荧光检测器</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>定性重复性</li> <li>定量重复性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\leq 1.0\%(\text{RT})</math></li> <li><math>\leq 3.0\%(\text{A})</math></li> </ul>	
		<b>示差折光检测器</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>定性重复性</li> <li>定量重复性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\leq 1.0\%(\text{RT})</math></li> <li><math>\leq 3.0\%(\text{A})</math></li> </ul>	
		<b>蒸发光检测器</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>定性重复性</li> <li>定量重复性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\leq 1.5\%(\text{RT})</math></li> <li><math>\leq 4\%(\text{A})</math></li> </ul>	

## F.1 梯度准确性

由梯度控制装置设置阶梯式的梯度洗脱程序，A 溶剂为纯水，B 溶剂为含 0.1% 丙酮的水溶液。将输液泵和检测器连接（不接色谱柱），开机后以 A 溶剂冲洗系统，基线平稳后开始执行梯度程序，画出 B 溶剂经由 5 段阶梯从 0% 变到 100% 的梯度变化曲线。求出由 B 溶剂变化所产生的每一段阶梯对应的响应信号值的变化值，重复测量 2 次，按检定规程提供的方法计算梯度误差。平衡 3-4 次。

## F.2 自动进样器

### F.2.1 进样体积准确性

流动相、洗针液、样品均为纯水。样品瓶加 1mL 纯水，置于自动进样器/样品室内，温度稳定后开始测量。进样量 50 $\mu$ L，进样 10 次，流速 1.0mL/min，采集 10 次。进样前后分别称量样品瓶的重量，并求出差值。测量样品瓶内水的温度，查到该温度下水的密度。求出进样的总体积 V，利用公式  $(V/0.5\text{mL}-1)$  求出进样体积准确性。

### F.2.2 进样残留

以萘-甲醇为例。流动相 100% 甲醇，流速 1.0mL/min，C18 色谱柱，波长 254nm，样品为  $1 \times 10^{-4}$ g/mL 浓度的萘-甲醇溶液标准物质，柱箱温度 40 $^{\circ}$ C。进样体积 10  $\mu$ L。

第一步，进一针空白溶液（纯甲醇），确保无峰。第二步，进一针样品，对萘峰进行积分，求出峰面积  $A_1$ 。第三步，进一针空白溶液（纯甲醇），对萘峰进行积分，求出峰面积  $A_2$ 。 $A_2/A_1$  即为进样残留。

若用咖啡因，流动相为甲醇/水（60%），流速 1.0mL/min，C18 色谱柱，波长 273nm，样品为  $1 \times 10^{-5}$  g/mL 浓度的咖啡因溶液标准物质，柱箱温度 40 $^{\circ}$ C。

### F.2.3 进样线性

进样体积可依据进样器的量程，在 1  $\mu$ L、2  $\mu$ L、5  $\mu$ L、10  $\mu$ L、20  $\mu$ L、50  $\mu$ L 系列当中选取连续 5 个。

以萘为例，流动相 100% 甲醇，流速 1.0mL/min，C18 色谱柱，波长 254nm，样品为  $1 \times 10^{-4}$ g/mL 浓度的萘-甲醇溶液标准物质，柱箱温度 40 $^{\circ}$ C。

以咖啡因为例，流动相为甲醇/水（60%），流速 1.0mL/min，C18 色谱柱，波长 273nm，样品为  $1 \times 10^{-5}$ g/mL 浓度的咖啡因溶液标准物质，柱箱温度 40 $^{\circ}$ C。分别积分峰面积，计算线性。

## F.3 检测器

### F.3.1 紫外-可见光检测器及二极管阵列检测器

#### F.3.1.1 响应线性

配置一系列萘-甲醇（ $1 \times 10^{-4}$ g/mL， $5 \times 10^{-5}$ g/mL， $1 \times 10^{-5}$ g/mL， $5 \times 10^{-6}$ g/mL，

$1 \times 10^{-6}$  g/mL) 溶液标准物质, 通过测定峰面积与浓度的检测系数, 从而计算得到响应线性。再计算 5 个峰响应因子 (峰面积与浓度的比值) 的 RSD% 值。

采用 5 种浓度的咖啡因标准溶液 (10.0 mg/L、15.0 mg/L、20.0 mg/L、25.0 mg/L、30.0 mg/L) 开展上述操作。

#### F.3.1.2 最小检测浓度

注入 10  $\mu$ L 到 20  $\mu$ L 的  $1 \times 10^{-7}$  g/mL 萘-甲醇溶液, 采集色谱图, 记录色谱图峰高。按公式 (5) 计算最小检测浓度:

$$C_{\min} = \frac{2N_d c V}{20H} \quad (5)$$

#### F.3.2 荧光检测器性能

##### F.3.2.1 响应线性

配置一系列萘-甲醇 ( $1 \times 10^{-5}$  g/mL,  $5 \times 10^{-6}$  g/mL,  $1 \times 10^{-6}$  g/mL,  $5 \times 10^{-7}$  g/mL,  $1 \times 10^{-7}$  g/mL) 溶液标准物质, 通过测定峰面积与浓度的检测系数, 从而计算得到响应线性。再计算 5 个峰响应因子的 RSD% 值。

##### F.3.2.2 最小检测浓度

注入 10  $\mu$ L 到 20  $\mu$ L 的  $1 \times 10^{-7}$  g/mL 或  $1 \times 10^{-8}$  g/mL 萘-甲醇溶液, 采集色谱图, 记录色谱图峰高。按公式 (5) 计算最小检测浓度:

#### F.3.3 示差折光检测器

##### F.3.3.1 响应线性

注入系列已知浓度的 5 种标准物质, 计算峰面积相对于浓度的相关系数以及 5 个峰的响应因子的 RSD。

##### F.3.3.2 最小检测浓度

连接仪器系统 (包括泵、检测器、色谱数据工作站、色谱柱等), 流动相为 100% 甲醇, 流量为 1.0 mL/min, 开机待基线平稳后, 从进样阀入口注入  $5 \times 10^{-6}$  g/mL 胆固醇/甲醇溶液 20  $\mu$ L, 采集色谱图。按公式 (5) 计算最小检测浓度。

#### F.3.4 蒸发光检测器

##### F.3.4.1 最小检测浓度

待基线稳定后由进样器注入 (10~20)  $\mu$ L 的  $5 \times 10^{-6}$  g/mL (5  $\mu$ g/mL) 胆固醇/甲醇溶液, 记录色谱图, 按式 (5) 计算最小检测浓度。

#### F.4 整机性能 (定性、定量重复性)

将仪器各部分联接好, 选用 C18 色谱柱, 用 100% 甲醇为流动相, 流量为 1.0 mL/min, 根据仪器配置的检测器, 选择测量参数: 紫外检测器和二极管阵列检测器选择波长为 254 nm, 灵敏度选择适中, 基线稳定后由进样器注入 (5~20)  $\mu$ L 的  $1 \times 10^{-4}$  g/mL 萘/甲醇标准溶液; 荧光检测器选择激发波长和发射波长分别为 290 nm 和 330 nm, 灵敏度

选在中间挡，基线稳定后注入 (5~20)  $\mu\text{L}$  的  $1 \times 10^{-5} \text{g/mL}$  萘/甲醇标准溶液；示差折光率检测器和蒸发光散射检测器选择灵敏度选在中间挡，注入 (5~20)  $\mu\text{L}$  的  $2 \times 10^{-4} \text{g/mL}$  (200  $\mu\text{g/mL}$ ) 的胆固醇/甲醇溶液。连续测量 6 次，记录色谱峰的保留时间和峰面积，按式 (6) 计算相对标准偏差  $RSD_6$ 。

$$RSD_{6\text{定性(定量)}} = \frac{1}{\bar{X}} \sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2 / (n-1)} \times 100\% \quad (6)$$

式中： $RSD_6$ 定性（定量）—定性(定量)测量重复性相对标准偏差；

$X_i$ —第*i*次测得的保留时间或峰面积；

$\bar{X}$ —6次测量结果的算术平均值；

*i*—测量序号；

*n*—测量次数。

## 附录G 运行核查用标物的选用原则

本附录提出液相色谱类分析仪器运行核查用标准物质的选用原则。

运行核查用标准物质选用的基本原则为“代表性”和“可行性”。

“代表性”主要体现在以下四个方面：

- (1) 能覆盖色谱仪器应用行业的主要检测项目和常用检测器的验证；
- (2) 标准物质中分析物的种类与浓度范围应与被测样品相同或相似；
- (3) 标准物质的基体组成与被测样品的基体相同或相似；
- (4) 不同品牌的仪器均可以检测该标准物质，检测结果具有可比性；

标准物质的“可行性”主要体现在以下四个方面：

- (1) 应为有证的国家标准物质，能为运行核查提供有效的计量溯源；
- (2) 检测方法应为有效的国家或行业标准，具有较好的重复性和可靠性；
- (3) 易于购得，价格合理；
- (4) 低毒、低挥发，对实验室环境友好。

标准物质的选用应同时兼顾代表性和可行性，两者同等重要，缺一不可。建议实验室在选择标准物质时优先使用国产有证的一级标准物质或二级标准物质。在涉及进出口贸易等领域时，亦可根据实际情况选择具有溯源保证的进口标准样品。

## 参考文献

1. GB/T 28671:2012 制药机械(设备)验证导则
2. JJG 705:2014 液相色谱仪检定规程
3. 药品生产质量管理规范(2010年修订)
4. PA / PH / OMCI (08)73 2R OMCL Guideline on Qualification of Equipment—Core document