

实时放行

— TOC 限度测试 VS 定量测试

实时放行 (RTR, Real-time Release) 是基于准确可靠的过程数据评估, 确保过程或成品合格质量的能力。总有机碳 (TOC) 在制药用水中是关键的质量属性, 该方法可作为限度测试或定量测试。两种类型的测试都必须表现出可以准确地反映 TOC 浓度的能力。

美国药典 USP <643> “总有机碳”说明了一般的限度测试, 成为争议的主题, 因为其运用了引起质疑的科学, 并且缺少验证数据¹。对于选择进行 RTR 的在线 TOC 方法, 应经过深思熟虑。在 USP <643> 之后出版的 RTR FDA 指南清楚地指出, 需要科学验证的水平, 非 USP <643> 所提供²。本文概述了用于 RTR 应用的在线 TOC 方法的几个注意事项。

关键点

限度测试

- USP <643> 的 TOC 方法是限度测试, 不能用于 RTR 应用的过程控制中。
- FDA 认为所有 RTR 过程测量是备选的分析过程, 必须对其预期用途进行验证。
- 对限度测试应用唯一的在线 TOC 装置, 会降低其作为用于连续过程改进的 RTR 工具的价值。

定量测试

- cGMP 指示的分析数据的关键质量属性是结果的正确性或准确度。
- RTR 应用中的 TOC 验证要求超过了 USP <643> 的 TOC 方法。
- TOC 方法必须作为定量测试方法被验证, 用于 RTR 过程控制工具。

限度测试

制药限度测试用于“通过/失败”评测 (见图 1), 不适用于过程控制, 除非所使用的方法已经验证为定量测试。虽然限度测试在理论上可用于 RTR 应用, 但 FDA 的 PAT 指南的精神, 清楚地表明优先选择能够在宽运行范围内, 准确地进行当前条件下 TOC 测量的定量方法。

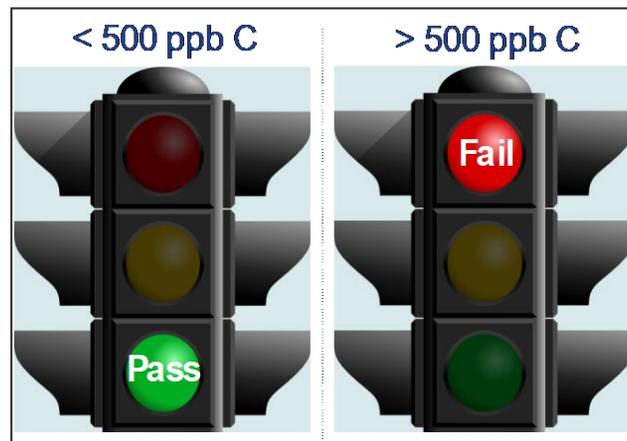


图 1. USP <643> 的 TOC 限度测试

然而, 如果 TOC 限度测试为 RTR 所选的测试类型, 诸如 USP <643> 等法规方法的固有验证, 则不适用。这是因为 FDA 将所有用于 RTR 的分析方法当成“备选的分析程序”。备选的分析程序必须按照方法验证指南文档^{3,4}中所述的最低要求进行验证, 并且证明适合其用途。当在线 TOC 装置作为限度测试使用时, 该装置必须至少验证其检测限和专属性。使用这个术语, “适合”, 是针对其预期的用途而言。不要与术语“系统适用性”中的“适用”混淆。FDA 以及法院已经裁定, 只有“系统适用性”测试

数据，对验证不够充分⁵。

将 TOC 装置作为 RTR 应用的限度测试使用，由于限制了其对连续质量提高的潜力，显著地降低了投资的价值。将该装置作为定量测试进行验证，使得该工具成为连续过程改善，以及制药限度放行的过程控制数据来源。

考虑到测量技术，包括 Sievers 分析仪在内的多个制造厂商，假定 TOC 传感器使用直接电导率方法。该技术已经证明有与准确度和专属性相关的分析缺陷，在 RTR 应用中可能存在明显的风险⁶。对于 RTR 应用，应考虑直接电导 TOC 技术的替代方案。

定量测试

定量测试旨在提供过程中整个运行范围的准确可靠的数据（参见图 2）。

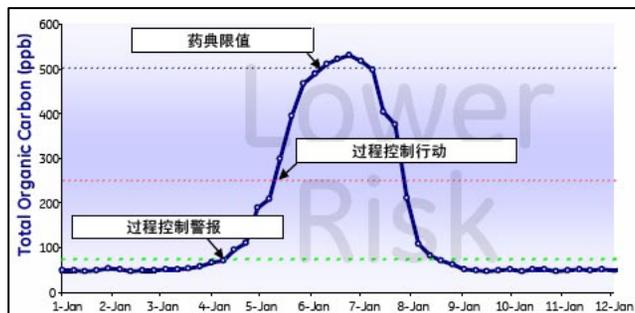


图 2. TOC 过程控制的定量测试

大多数制药用水系统在 500 ppb TOC 的药典 TOC 限度下运行良好。因此，在线 TOC 分析仪应作为定量测试进行验证，以确保整个水系统浓度范围内数据的可靠性。

定量测试的使用，体现了 FDA 的 PAT 指南 2 的关键要领。其认识到可靠的数据是基于风险的方法的关键，进一步科学地理解，生产过程如何影响产品质量，最后形成控制策略，防止或减轻劣质产品出现的风险。

表 1. 测试程序的准确与验证项目⁴

分析程序类型	药品组份及材料的杂质检测	
	限度检测	定量检测
准确度*	-	+
精确度*	-	+

线性*	-	+
范围*	-	+
专属性*	+	+
检测限*	+	-
定量限*	-	+

- 表示此项目在方法验证或确效中，不常用于评估。
+ 表示此项目在方法验证或确效中，通常用于评估。
* 包含于 Sievers 分析仪，验证支持包第二册，
Validation Support Package Vol. II。

USP <643>的 TOC 方法是限度测试，从来没有准备用于或经验证，为开发连续改进策略提供连续的过程数据。因此，证明在线 TOC 设备对预期用途的适用性是用户的责任。FDA 对定量测试分析方法验证的指南，比限度测试更加严格³。表 1 说明了可用于测试，诸如 TOC 等杂质的两种测试类型的最低要求。定量测试验证指南的补充水平强调 RTR 应用需要可靠的数据。

相关引用

FDA对制药方法验证的警告书 - 2008

“用于USP制药规范的测试方法，未经检验以确保实际使用条件下的适合性。您没有确保某些USP制药测试方法在实际使用条件下经过检验。特别是，您未能够对USP制药测试方法进行适当的检验。您在答复中提供的数据不包括关于所使用方法的适合性、准确度和检测限的信息。从这些数据不能表明贵公司的测试方法，可以可靠地检测并量化杂质的存在。此外，贵公司没有进行该方法的适合性测试，以确定该方法的检测限。在过程测试中使用该方法的适合性仍未确定。”

FDA对USP关于<643>章修订事项的函件 - 2007

“提议的专论不包含任何关于总有机碳（TOC）干扰可能性的警告说明……”

“应使用诸如蔗糖等易于氧化的有机物，和诸如烟酰胺等难于氧化的化合物，以检验仪器在扩展运行范围内是否合格。”

“所提供的TOC在线测试信息不充分。”

参考资料

1. Ouderkirk, Larry A. FDA, Rockville, MD. Letter to United States Pharmacopeial (给美国药典的函件), 2007。
2. U.S. Food and Drug Administration, 美国食品药品监督管理局, Guidance for Industry PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance (行业 PAT 指南 — 创新制药开发、制造和质量保证的框架), 2004。
3. U.S. Food and Drug Administration, 美国食品药品监督管理局, Guidance for Industry – Analytical Procedures and Methods Validation. Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation (行业指南 — 分析步骤和方法验证。化学、制造和控制文档), 2000。
4. U.S. Food and Drug Administration, 美国食品

药品管理局, Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). ICH Harmonized Tripartite Guideline (分析步骤验证: 文本和方法 Q2 (R1))。ICH 三项协调准则), 2005。

5. ISPE. United States of America v. Barr Laboratories, Inc., Civil Action 92-1744, U.S. District Court of New Jersey (1993). (民事诉讼 92-1744, 新泽西特区法庭 (1993)) www.ispe.org (accessed January 2009).
6. Kauffman, Jon S. PhD., "Validating On-line TOC Analyzers for Real-Time Release," Pharmaceutical Manufacturing, November/December 2006. "验证在线 TOC 分析仪用于实时控制参数放行", 药品生产, 2006 年 11/12 月 (此论文修订的版本, 请访问 http://www.pharmamanufacturing.com/Media/MediaManager/Validating_LancasterLabs_TOC.pdf)

Veolia Water Technologies
请访问以下网址与我们联系:
cn.sieversinstruments.com

WATER TECHNOLOGIES

关注 **Sievers 分析仪** 官方微信
了解更多
热线电话: 400 887 8280

