

用总有机碳和电导率进行实时、低流量的制药 污物可清洁性分析

简介

制药清洁验证和确认成功与否，关键在于能否设计出强有力的清洁工艺。从前，制药清洁工艺的设计主要着眼于将药力或毒性最强的活性药物成分（API，Active Pharmaceutical Ingredients）的残留量降到允许限值（MAC，Maximum Allowable Carryover）以下。美国食品药品监督管理局（FDA）和医药界的专家们强调风险和工艺管控，以及对验证清洁工艺的充分了解。企业在设计验证清洁工艺时，越来越重视完全可清洁性和主污物识别等概念。¹

在传统的完全可清洁性（Cleanability）分析中，人们将各种潜在污物分开，在最差清洁条件（如浓度、温度等条件）下按照清洁所需时间对所有污物进行排序。然后用清洁所需时间来确定主污物，优化清洁工艺以减少主污物残留量。传统方法假定，在清除主污物的同时，所有其它污物都能被更彻底地清除掉。在传统的可清洁性分析中，人们把视觉清洁度当做定性度量，用目视来排序²。传统分析受限于时间和资源，无法提供足够的取样频率，排序依赖于视觉等主观因素。

为了克服上述缺点，我们设计出了全新的可清洁性研究，用 Sievers M9 总有机碳（TOC）分析仪来模拟清洁周期中的设备冲洗，对污物进行可清洁性定量排序。此方法能够更好地识别主污物，帮助企业进行定量分析，设计出行之有效的清洁工艺。

对污物进行实时可清洁性分析

在分析中，我们采用 Sievers M9 TOC 分析仪的 Turbo 在线运行模式，用低流量取样模块来分析一系列具有代表性的制药污物。Sievers M9 的 Turbo 模式可以进行近乎实时的数据采集，每 4 秒钟进行一次 TOC 测量。有了这一独创功能，Sievers M9 分析仪能够在清洁设备的同时分析冲洗结果。当此功能同低流量取样模块一起使用时，分析仪能够在最终冲洗量或流量受限的情况下分析冲洗结果。Sievers M9 分析仪的标准“集成在线取样系统（iOS，Integrated On-Line Sampling）”的最小流量为 30 mL/分钟，低流量取样模块的最小流量为 3 mL/分钟。

在可清洁性分析中，我们采取以下全新的操作：

1. 用 Turbo 模式实时测量 TOC 和电导率，以表征各种污物的冲洗情况。
2. 根据拖尾因子（TF，Tailing Factor）而非简单的冲洗时间来对污物排序。

在传统上，拖尾因子属于色谱参数，用于量化分析物同柱子固定相之间造成峰形干扰的相互作用。在可清洁性分析中，我们将拖尾因子用于 TOC 测量，来识别主污物、优化清洁工艺（见图 1）。

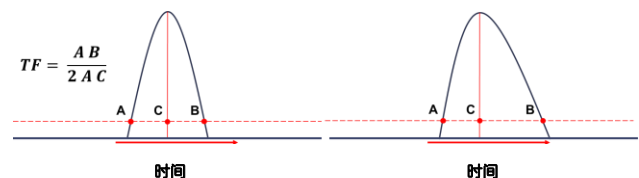


图 1：样品色谱图中显示拖尾因子的排序点

方法

为了模拟对沾有污物的制药设备的冲洗，Sievers M9 便携式 TOC 分析仪配置了一个 6 端口和 2 位阀，和预先沾有污物的 2 毫升不锈钢样品线圈（见图 2a 和 2b）。将高效液相（HPLC，High Performance Liquid Chromatography）泵连接到阀，将超纯水（UPW，Ultra Pure Water）通过沾有污物的样品线圈泵入 M9 分析仪进行测量。

先将阀旋转到旁路位置（见图 2a），使超纯水不流经样品线圈，直接进入 M9 分析仪的取样模块，以获得超纯水的基线测量值。当超纯水的基线读数稳定后，将阀旋转到运行位置（见图 2b），使超纯水流经样品线圈进入分析仪。然后用 Turbo 模式下的 Sievers M9 分析仪测量 TOC 和电导率，得出每种污物的可清洁性结果。

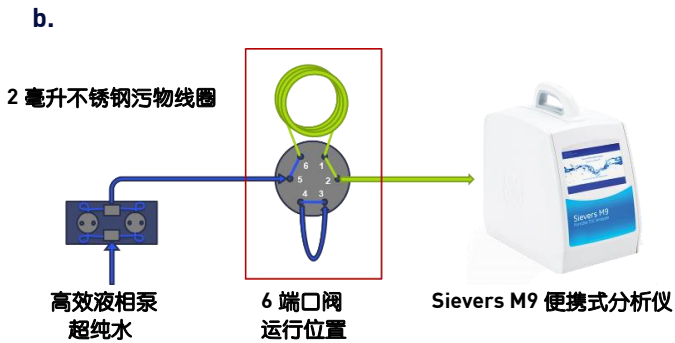
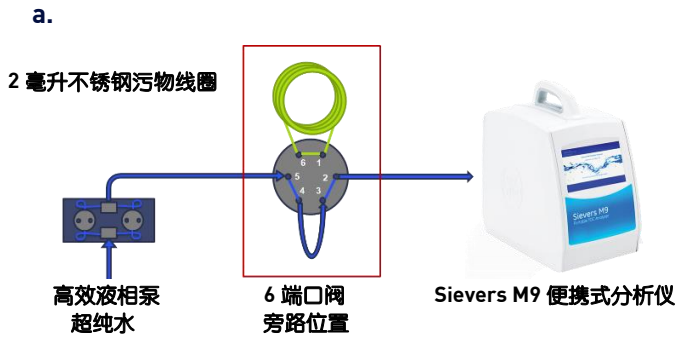


图 2a: 阀的旁路位置
图 2b: 阀的运行位置

用此方法分析以下化合物:

- 淀粉
- 乳糖
- 布洛芬
- 牛血清白蛋白 (BSA)
- 血红蛋白
- 乙醇 (EtOH)

结果

图 3 和图 4 分别显示了测试的 6 种化合物的实时低流量可清洁性 TOC 和电导率值。图 4 中右上角的放大部分是低浓度电导率曲线。根据 TOC 拖尾因子, 从最差到最好可清洁性的污物排序如表 1 所示。

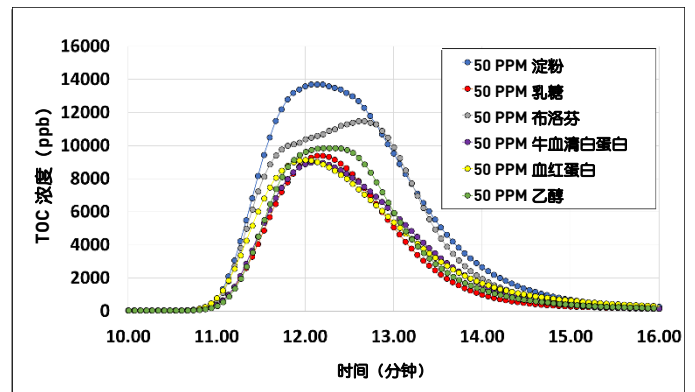


图 3: Sievers M9 分析仪在 Turbo 模式下测得的 TOC

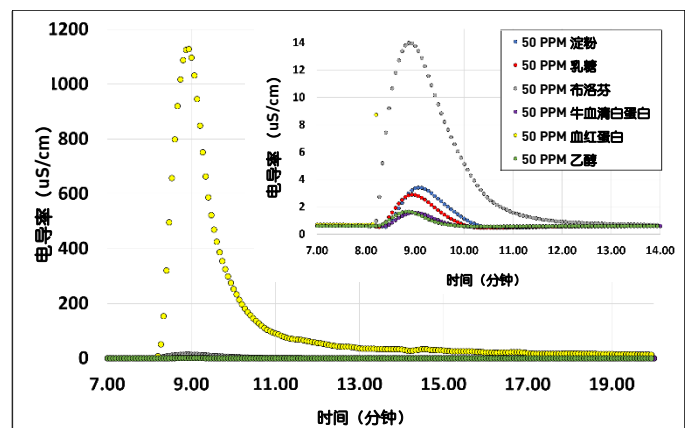


图 4: Sievers M9 分析仪在 Turbo 模式下测得的电导率

表 1: 根据拖尾因子排列污物

污物	A (分钟)	B (分钟)	C (分钟)	TOC TF	排序
血红蛋白	10.935	15.430	12.000	0.643	1
淀粉	10.988	15.010	12.130	0.619	2
BSA	11.023	14.853	12.130	0.612	3
乙醇	11.063	14.775	12.270	0.602	4
乳糖	11.020	14.453	12.200	0.592	5
布洛芬	10.998	14.925	12.670	0.589	6

分析结果显示, 在测试的 6 种污物中, 清洁性最差的主污物是血红蛋白 (见表 1)。如果采用传统的清洁工艺设计, 会将布洛芬设为毒性或药力最强的污物, 会围绕着减少或清除布洛芬来设计清洁工艺, 而忽略其它种污物的存在。

分析表明, 在测试的所有污物中, 布洛芬最容易清除。如果采用传统的清洁工艺设计, 就无法将其它污物降至最低水平, 因而很难通过工艺验证。

结论

随着美国食品药品监督管理局和制药界专家越来越重视对工艺的充分控制和了解，将污物的可清洁性纳入清洁工艺设计的考虑之中就变成重中之重。通过可清洁性分析来识别主污物，决定了到能否设计出强有力的、行之有效的清洁工艺。

在可清洁性分析中采用 TOC 测量等非专属方法，能够有效地定量识别清洁性最差的主污物。在用非专属方法进行清洁验证和确认时，还可以通过监测活性药物成分、清洁剂、降解物、赋形剂、以及其它污染物来控制 and 了解工艺。高效液相（HPLC）等特定方法只能提供单一活性药物成分或特定分析物的信息，无法提供清洁工艺的全面信息。

此项分析展示了成功地使用 Turbo 模式下的 Sievers M9 TOC 分析仪以低流量和在线运行模式来实时测量 TOC 和电导率，实时分析污物的可清洁性。此项分析还将拖尾因子应用到污物排序，成功地识别出清洁性最差的主污物。苏伊士公司研制的 Sievers 分析仪系列产品为您的清洁应用需求，提供完整的 TOC 分析解决方案。

参考文献

1. "Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices." U.S. FDA Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards (CGMP), fda.gov, www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070336.pdf. Accessed 15 May 2018.
2. Jordan, Kelly, et al. "Cleanability of Pharmaceutical Soils from Different Materials of Construction." Pharmaceutical Technology, vol. 38, no. 7, 2 July 2014, www.pharmtech.com/cleanability-pharmaceutical-soils-different-materials-construction. Accessed 15 May 2018.



扫二维码，
关注 Sievers 分析仪官方微信。