

实时放行 — TOC 限度测试 vs 定量测试

实时放行（RTR）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。两种类型的测试必须表现出，可以准确地反映 TOC 的浓度。

USP<643>章“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>章之后出版的RTR FDA指南清楚地指出，需要科学验证的水平，非USP<643>章所提供²。此文档对用于RTR应用的在线TOC方法说明了多种注意事项。

关键点

限度测试

- USP<643>章的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>章的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。

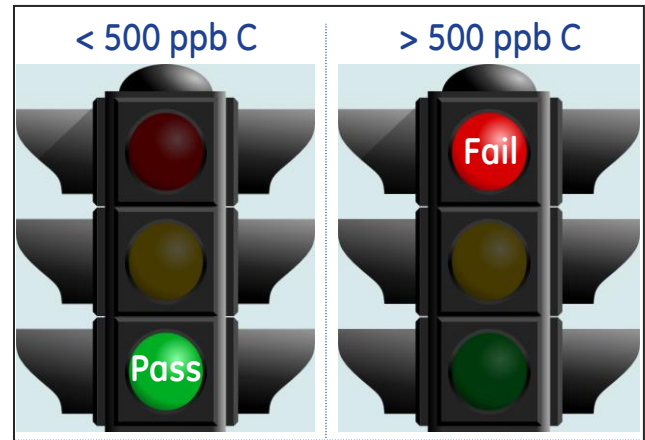


图1. USP<643>章的TOC限度测试

然而，如果TOC限度测试为RTR所选的测试类型，诸如USP<643>章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³⁴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源。

考虑到测量技术，包括Sievers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）。

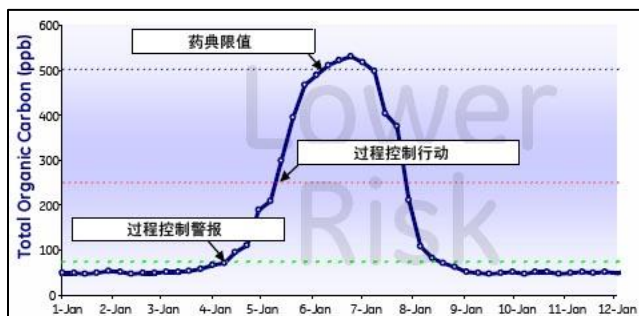


图2. TOC过程控制的定量测试

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. 测试程序的确效与验证项目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>章的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，用户应负责表明，在线TOC装置对其用途的适合性。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. Ouderkerk, 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, 美国食品药品监督管理局, 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)



扫二维码,
关注 Sievers 分析仪官方微信。

请访问以下网站并点击“联系我们”，查询当地代理：cn.sieversinstruments.com。

300 00207 CS Rev B

*苏伊士的商标，在一个或多个国家注册。

©2017 年苏伊士。版权所有。