PAT 应用：清洁验证和产品转换时的旁线 TOC 分析

自从 2004 年推出《PAT—制药行业发展、生产和质量保证的框架》行业指南以来，制药业就已经利用各种工具来实现理想的产品质量。上述指导文件提供了科学的和基于风险的框架，旨在支持企业在药品开发、生产、质量保证方面实现创新和高效。该框架建立在对工艺理解的基础之上，帮助企业进行创新，帮助监管机构作出风险管控决策。

在创新时，需要用"旁线 at-line"方法从工艺流程中获得测量数据，例如，在接近工艺流程的地方测量样品的总有机碳（TOC）。本文证明了旁线 TOC 分析法对于清洁验证的定期擦拭取样的适用性和能力，探讨了如何用 Sievers* M9 便携式 TOC 分析仪将旁线 TOC 分析法应用到产品转换过程。本文还展示了 Sievers M9 便携式分析仪的多功能性，并举例说明

如何用 TOC 分析法来提高效率，确保在清洁和产品转换过程中不会发生显著污染。此外，本文还举例说明了旁线 TOC 过程分析技术（PAT，Process Analytical Technology）的应用。

2006 年，一家大型制药公司在清洁验证时使用了旁线 TOC 分析法。公司在制定了验证主计划、选择了最坏情况、确定了接受标准之后，就用《Sievers 清洁验证支持包》中的任务模板和报告编制了具体的验证任务和报告，以进行 TOC 清洁验证。验证文档和分析结果表明，TOC 分析法（用 Sievers UV 过硫酸盐和膜电导法)非常适用,在分析方法的验证和达标过程中回收了难以回收的化学成分。此外，TOC 分析仪为便携式仪器，可以方便地用于监测生产设施的各种位置。公司使用 Sievers 认证的系统适用性标样，并在取样之前和之后进行系统适用性测试。

根据任务报告，定期（或在切换产品时）进行直接取样（擦拭取样）。经过验证，直接取样（擦拭取样）和间接取样（淋洗取样）的接受标准确定为 1.25 ppm C。尽管耐用性验证研究显示了成功的结果,但公司仍选择最具挑战性的区域来代表最坏情况,用擦拭取样和 TOC 分析对其进行定期监测。图 1 是大型 Chromaflow 色谱柱上的 4 个“最坏情况”或具有挑战性的位置。

图 1. 擦拭取样的最坏情况位置

协议指出，应在擦拭后进行注射用水（WFI，Water for Injection）淋洗，以确保系统清洁，且擦拭过程不会污染系统或设备。在擦拭取样后，将 Sievers 便携式 TOC 分析仪移至原位清洗（CIP，Cleaning in Place）滑橇的位置，以分析 WFI 淋洗液。在最终淋洗循环时，采集 TOC 淋洗样品以再次证明系统中没有痕量取样物质（污染物）残留。

如何实现PAT—旁线TOC分析

在实验室中制备擦拭样品和淋洗样品，并测试系统适用性。在通过系统适用性测试之后，为 TOC 样品分配实验室信息管理系统（LIMS，Laboratory Information Management System）编号。用设定的擦拭区域信息来标记样品，并将样品信息输入实验室电脑或设备专用的记录中。将取样材料和 TOC 分析仪拿到原位清洗和旁线取样的生产车间。

采集擦拭样品并重新连接部件之后，用 M9 便携式分析仪的集成在线取样器（iOS，Integrated On-Line Sampler）开始 TOC 分析。将分析结果记录在实验室电脑和相应产品转换的文档中。完成对棉签的 TOC 分析之后，就开始 WFI 淋洗，按

照相关程序设定的时间提取淋洗样品。用 Sievers M9 便携式分析仪旁线提取和分析淋洗样品，以确保没有来自棉签或环境的痕量物质污染设备。表 1 是生成的完整文档的示例。

在实验室中制备擦拭样品和淋洗样品，并测试系统适用性。在通过系统适用性测试之后，为 TOC 样品分配实验室信息管理系统（LIMS，Laboratory Information Management System）编号。用设定的擦拭区域信息来标记样品，并将样品信息输入实验室电脑或设备专用的记录中。将取样材料和 TOC 分析仪拿到原位清洗和旁线取样的生产车间。

采集擦拭样品并重新连接部件之后，用 M9 便携式分析仪的集成在线取样器（iOS，Integrated On-Line Sampler）开始 TOC 分析。将分析结果记录在实验室电脑和相应产品转换的文档中。完成对棉签的 TOC 分析之后，就开始 WFI 淋洗，按照相关程序设定的时间提取淋洗样品。用 Sievers M9 便携式分析仪旁线提取和分析淋洗样品，以确保没有来自棉签或环境的痕量物质污染设备。表 1 是生成的完整文档的示例。

表 1. 文档示例

分析仪		标样	产品号和批次信息	通过/失败*
Sievers M9		Sievers 1 ppm 确认标样组	STD 90008-01 18190-2427	通过
设备擦拭位置	**LIMS 编号**	拭子编号	**TOC 结果** **TOC <1.25 ppm C**	通过/失败*
进口阀	120231	1	126 ppb	通过
柱垫片	120232	2	222 ppb	通过
底座垫片	120233	3	245 ppb	通过
出口阀	120234	4	134 ppb	通过
清洁路线	**LIMS 编号**	水等级	**TOC 结果** **TOC <1.25 ppm C**	通过/失败*
柱 1_A	120235	WFI 最终淋洗	42.3 ppb	通过
分析仪	标样	产品名称和批次信息	通过/失败*	
Sievers M9	Sievers 1 ppm 确认标样组	STD 90008-01 18190-2427	通过	

*如果发生偏差或 TOC 故障，产品转换或定期监测程序要求生成事故报告，LIMS 编号应记录在实验室电脑和设备专用的记录中。

此例是使用创新仪器进行 PAT 应用的众多实例之一。通常，可以用 Sievers M9 便携式分析仪在几分钟或几小时内完成产品转换监测或样品定期监测，帮助一个或多个产品设施提供高效率。此方法简便易行，可以节省产品转换成本，且不影响分析性实验室进行定期水取样或其它清洁验证的 TOC 取样。质控和生产团队可以实时记录分析结果，快速签署验证包和产品转换记录，严格确保设备清洁，为下一批产品的生产做好准备。

(本资料源于 SUEZ)

联系我们，了解更多！

北京新恒能分析仪器有限公司
地址：北京市朝阳区西大望路 63 号院阳光财富大厦 903 室
电话: 总机 010-59799897 转 808/806/817
直线：010-59602317 59602519
企业 QQ: 销售部：300-466-2597/300-469-8016
客服部：300-460-0217/300-460-3818
手机：13701397969 13901063870
E-mail: winers@yaojian.com.cn
Http://www.yaojian.com.cn

扫二维码，关注新恒能