

FDA 的过程分析技术 PAT 指南应用于实时检测 RTT



2004 年，FDA 发布了**关于过程分析技术 (PAT , Process Analytical Technology) 的指导文件**。它包含非约束性建议，旨在鼓励 GMP 制造商部署 PAT 以实现过程理解、过程控制和稳健的风险管理。PAT 允许实时检测所需的质量属性以优化效率。获得实时数据的众多好处之一是无需手动采样或实验室分析即可理解和演示已验证的工艺过程状态。

什么是实时检测 RTT (Real-Time Testing) ?

在其他技术中，GMP 制造商通过实施符合 ASTM E2656 的实时检测 (RTT) 来利用 PAT，为制药用水的总有机碳 (TOC) 检测提供了标准实践。在线 TOC 数据有多种使用方式——**过程监控、过程控制和过程理解**。RTT 经验证可提供过程监控、过程控制和过程理解，以实时将水放行用于生产。

在考虑将 RTT 集成到当前制造/生产实践中时，需要注意以下几个阶段：准备任务、实施程序和持续维护。下面概述了 RTT 项目各阶段的步骤方法，其中包括每个阶段成功的关键要素。

| RTT 阶段 | RTT 要素 |
|-------------------|---|
| 第 1 阶段 组织和定义 | ★确定项目范围和原则 |
| 第 2 阶段 风险评估 | ★评估当前和未来的阶段 ★技术选择 ★在水系统中放置未来阶段需使用的仪器 |
| 第 3 阶段 实施 | ★验证未来阶段使用的仪器 ★方法转移 (从当前到未来阶段) ★检测系统等效性 ★使用点兼容性研究 |
| 第 4 阶段 报告/数据处理 | ★数据处理和报告工具 ★报警和操作限值 |
| 第 5 阶段 维护 | ★灾难性故障冗余性 ★预防性维护 ★OOS 调查程序 |

第 1 阶段

组织和定义

启动 RTT 项目需要团队、理由和变更控制批准。将质量检测从实验室转移到基层生产车间需要各职能部门的集体努力并达成共识，以建立基于风险的科学策略，从而实施在线 TOC 以实现水的实时放行。**强烈建议来自所有相关职能部门的管理人员加入该团队**，包括：质量保证、质量控制、验证、制造工程、设施/公用工程、计量和生产。

从第 1 阶段到最终实施，变更控制委员会将参与审查、批准/否决和监控所获得变更的长期影响。变更控制委员会的职能是在 RTT 项目的整个过程中确保过程完整性并遵守法规要求。

第 2 阶段

风险评估

在采用任何新技术时，都需要进行风险评估。对于 RTT，与该项目相关的两个主要风险是引入新技术并确保仪器记录的检测结果能够指示水循环沿线的所有使用点（POU）。实施阶段包括一项桥接研究和一项 POU 可比性研究，以说明这些风险。在进行这些研究之前，应进行**失败模式和影响分析**（FMEA，Failure Mode and Effects Analysis），以评估过渡到新技术的相关风险，确定仪器记录的位置，并考虑对水回路中每个 POU 的风险进行排序。

在准备执行 FMEA 时，有必要评估将发生变化的当前与未来阶段参数——采样计划、不合格（OOS）报告、设备地图、标准操作程序（SOP）、水系统设计、POU 关键性等。定义这些参数以及它们会发生的变化最终会影响 FMEA。

在启动 FMEA 时，应考虑将要引入的技术。要过渡到 RTT，当前和未来阶段的仪器在仪器确认和方法验证上应该“同等”或“同类”。方法验证包括**准确性、精密性、稳健性、灵敏度、特异性、系统适用性、检测限和定量限协议**，以确定方法是否适合其预期用途。

完成 FMEA 后，可根据最能反映所有 POU 的水回路区域确定 RTT 仪器记录的位置。当水通过并返回储罐时，返回储罐的 POU 最有可能捕获和记录指示所有其他 POU 的检测值。有少数例外情况，可能需要第二台用于 RTT 的记录仪器（例如，闭环回路或热交换器）；然而，大多数情况下，返回到储罐的仪器能准确涵盖整个水系统。

第 3 阶段

实施

实施阶段在 RTT 流程概述中显示为浅橙色，因为它是最终用户可以/可能外包给 RTT 解决方案提供商的唯一阶段。解决方案提供商可能会有一个与实施阶段相关的验证支持包（VSP），其中包含适用于 RTT 验证的所有必要的仪器**安装确认（IQ）、运行确认（OQ）和性能确认（PQ）**指标。除实施阶段外，最终用户还拥有第 1 阶段（组织和定义）、第 2 阶段（风险评估）、第 4 阶段（报告/数据处理）和第 5 阶段（维护）的要素和可交付成果，使实施阶段成为流程的独特阶段。

对于 RTT 项目，从当前的实验室取样实践阶段转变为未来的在线监测和实时水放行阶段，首先需要标准的仪器安装确认、运行确认和性能确认（IOPQ）来验证未来阶段的仪器。

桥接研究有助于根据 ASTM E2656 要求，将未来阶段与当前阶段的性能进行比较，即未来阶段仪器必须与当前阶段性能“相当或更好”。通过比较当前阶段的实验室仪器与未来阶段的在线仪器的性能，桥接研究包括实施阶段的方法转移和方法等效性要素。

最后，风险最高的 POU 将由 FMEA 确定，每个 POU 上的 TOC 属性将与永久安装的记录仪器进行比较。这样做，可确保永久安装的 RTT 记录仪器输出反映水回路中所有 POU 的检测值，并完成 POU 可比性研究。

第 4 阶段

报告/数据处理

21 CFR 第 11 部分，适用于制药、生物技术、化妆品、医疗器械及食品饮料行业。维护受保护的/唯一登录、控制数据/元数据以及生成审计追踪只是维护数据可靠性法规的几种方法。

在 RTT 情况下，远程登录和具有相关审计追踪的可传输数据对于限制直接访问记录工具的需求很有价值。拥有一个具有专业知识的内部 IT 部门，以这种方式完全依靠 SCADA 系统路由数据是一种选择；然而，现在有一些固件和软件包允许用户将数据从在线仪器记录中分离出来，并连接到 QC/QA 实验室进行签核，同时保持必要的审计追踪，以便于 RTT 等应用访问和使用。

设置操作和警报限值也是报告/数据处理阶段的关键要素。从建立过程能力指数（Cpk）和过程性能指数（Ppk）开始，将提供对工艺性能随时间变化的统计洞察力。Cpk 和 Ppk 量化了外部限制与过程中心的标准偏差。使用已知的 Cpk 和 Ppk 定义操作和警报限值将有助于识别 RTT 的趋势，并在违反操作或警报限值的情况下建立程序和响应。

第 5 阶段

维护

对于任何资本支出设备，维护是必要的，而且还需要为记录仪器发生故障的事件做好计划。对于 RTT，应考虑冗余、预防性维护和不合格（OOS）程序。

简单地维护实验室实践（当前阶段）SOP 可能是一种冗余形式，以防在线记录仪器出现故障。预防性维护方案应由 RTT 仪器供应商确定，并且可以安排例行维护访问。对于实验室和 RTT 期间的 OOS，FDA 的《**药品生产 OOS 检测结果调查行业指南**》（Guidance for Industry on Investigating OOS Test Results for Pharmaceutical Production）详细说明了处理 OOS 的实践。

通过 RTT 实现过程控制和理解

在满足当今生产需求的压力下，许多公司正在采用 PAT 来提高运营效率和精益过程。RTT 提供过程理解、过程控制、效率提高和优化，同时确保准确和稳健的数据符合数据可靠性要求。

例如，在下图中圈出的情况中，实时监控将提供做出实时决策所需的数据，并提供对污染源的洞察。如果 TOC 值和电导率值增加超出正常范围，而无机碳水平保持在控制范围内，则柠檬酸等污染物可能是罪魁祸首。借助经过验证的准确数据，RTT 为未来的工厂提供做出重要决策、实时排除故障并优化效率的能力。

| | 污染源 | | | | |
|-------|------|-----------|-----------------|---|---|
| | 控制工艺 | 无机离子 | CO ₂ | 有机离子 | 有机非离子 |
| TOC | → | → | → | ↗ | ↗ |
| 无机碳 | → | → | ↗ | → | → |
| 电导率 | → | ↗ | ↗ | ↗ | → |
| 污染源例子 | | 氯化钾 (KCl) | 开放环境的工艺 | 柠檬酸 (C ₆ H ₈ O ₇) | 蔗糖 (C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁) |

关于作者



Kaitlyn Vap 是 Sievers 分析仪生命科学产品应用专家，负责为 Sievers 总有机碳 (TOC) 分析仪的用户提供技术支持。她与制药行业公司合作，根据全球药典监管标准使用 Sievers 的分析仪器对实验室用水和药品进行验证。作为一名应用专家，她还探索和/或开发新的应用，以简化水和药品检测流程。Kaitlyn 拥有怀俄明大学化学工程学士学位。

◆ ◆ ◆

联系我们，了解更多！



北京新恒能分析仪器有限公司
更多信息，请扫描二维码关注微信公众号或访问
<http://www.yaojian.com.cn>
服务热线：010-59602317 59602519