

与HPLC相比，用TOC分析进行清洁验证的优势

科技的发展和生产成本的提高促使全球制药工业开始衡量提高效率和产量的其它途径。在这个竞争激烈的行业中，至关重要的事务是降低过高的成本，消除那些不必要且冗长的验证工作，同时最大限度地确保药品的质量。在过去七年里，将总有机碳分析这种非特异方法用于清洁验证的做法受到了越来越多的关注，因为事实证明，高效液相色谱(HPLC)之类的特异分析检测是清洁验证过程中的瓶颈，在很大程度上造成了设备在清洁之后的停工期。

此应用摘要探讨的是与传统的分析方法相比，用非特异方法进行清洁验证的优势。本应用摘要的目的是为了体现TOC的价值主张，帮助制药行业认识到使用新方法后，资源生产力的增强、产量的提高、设备停工期的减少和收入的增加。

为什么采用TOC进行清洁验证

进行清洁验证越来越多的公司利用TOC分析来进行清洁验证，因为它比其它方法更快速、简便和经济。TOC方法可以获得较高的样品分析量，减少清洁验证规程的执行时间。即使是对一般认为不溶于水的化合物和生物技术行业里常见的大分子蛋白也同样实用。此外，FDA已经将TOC方法1规定为检测污染物残留的标准程序。

在清洁验证调查中，经常需要根据一个以上的目标残留物或化合物建立接受标准限制。HPLC的局限性在于，它在一次试验中，只能检测一种残留物。因此在清洁验证中，多种化合物就需要多个分析实验才能完成。在这些实验中许多无法预料到的污染物和清洁剂可能会被忽略，在色谱中就会显示出许多不明的峰。由于TOC是一种非特异的方法，所以可检测到超过一种的目标化合物。

HPLC的最大缺点：假峰、管制审查、高额的维修费用

由于设置和分析耗时过长，使用HPLC的结果经常是，要花一两天的时间才能认证设备符合清洁标准，由此造成生产停机。(HPLC)不明的峰以及高额的维修费用都是导致停工的原因。另外，在对制药设施进行检查后，FDA发出的警告信中，HPLC是被引用最多的分析方法。近期的警告信所提到的问题有，HPLC方法会导致不充分的检测，无法确定不明的峰，无法在使用之前校正仪器，检测的线性程度低，仪器准确度的不足，无法在分析之前使仪器达到合适状态等等。²

实验室运行HPLC仪器的操作人员培训及认证程度不足也受到高度关注。一封最近的警告信写道：“……HPLC测试的流程不全面，因为样品的运行时间和保留时间……在你们提供的实验方法里没有确定。我们的调查员发现贵实验室的员工习惯性地活性峰洗脱后停止色谱的运行，导致不能检测到在活性峰之后洗脱的峰。”³

加强这方面的监督，说明FDA意识到了HPLC的缺点。这些认识在FDA“Guide to Inspections of Pharmaceutical Quality Control Laboratories”（《FDA药品质量控制实验室审查指南》）中得到了进一步体现。“有时公司员工没有受到充分的培训，也没有充分的时间去弄清需要进一步调查和解释的情况。所以他们在遇到色谱中无法解释的峰时，就将其忽略，而不是进一步确认。”⁴

众所周知，用HPLC分析进行清洁验证会有许多不确定因素。不明的峰，也就是“假峰”，是不确定因素之一，可导致冗长的排除困难时间和验证操作的失败。以往的进样、污染物、气泡、柱内的污垢，磨损的保护柱，以及样品中痕量的污染物和清洁剂都是导致HPLC需要更换组件的因素。比如，磨损的聚合物接头或管材，被污染的保护柱会影响峰形，需要更换。根据峰形的变化，保护柱需要每周甚至每天更换，这大大地增加了计划外的维修费用。



拥有成本

一般情况下，一台TOC分析器的价格比一台HPLC仪器低37%。大部分制药设施中都有在线TOC分析器用于确认USP标准的纯水使用。同一台分析器可用于纯水检测和清洁验证，节省了一大笔购买资金。另外，TOC分析的操作费用也要比HPLC仪器低40%到80%。TOC不会占用额外的时间来进行频繁的维修，无需更换柱子以及去除污染物，更不使用具有良好脱气性的溶剂，及每天进行柱子的平衡和检测器的校正等。由于有不能确定的化合物以及仪器正常运行所需的众多复合组件，HPLC的操作费用会增加。

由HPLC引起的停产所耗成本

表1显示的“停工期计算”比较了制药工业中常用于清洁验证的分析方法所引起的停产造成的相关费用。“停工期计算”显示制药公司使用HPLC和

TOC按315个生产日（每个工作日24小时，每周工作7天），生产一种“大受欢迎”的制剂。5使用750种资源进行药物产品生产，产品年毛利为\$2,500,000,000。用TOC来进行清洁验证，制药企业由停产所造成的花费可降低97%。

非特异方法的简便性

HPLC操作要求随时关注样品的分析，员工需进行专门的培训。TOC分析不需要专门的培训，将分析方法开发时间降低60%。TOC还可以减少最终用户的决定点，消除停工期和人工造成的错误，优化清洁验证和认证过程。简化的TOC备案过程可确保合规性和促进实时备案，这样可以加快所检查仪器、检查结果的认可过程。因此可以尽快恢复生产，这一点对制药企业来说是非常重要的。

表 1. 停工期计算

	HPLC	TOC	影响因素和假设条件
企业每小时成本计算 (企业每小时创造的价值)			
产品一年的毛利	\$ 2,500,000,000.00	\$ 2,500,000,000.00	假设新颖/受欢迎的产品 假设 315 个生产日，每周 7 天，每天 24 小时
除以总生产时间	7560	7560	
等于每小时创造的价值	\$ 330,687.83	\$ 330,687.83	
员工停工期 (一个员工每小时为企业创造的平均价值)			
企业每小时创造的价值	\$ 330,687.83	\$ 330,687.83	参与该过程的人数
除以在岗员工人数	750	750	
等于一个员工每小时创造的价值	\$ 440.92	\$ 440.92	
由于设备不能投产而导致的停工期 (设备由于各种因素不能进行投产的平均时间)			
用于排除困难和操作仪器的人工时间	16.75	0.75	
乘以员工每小时平均创造的价值	\$ 440.92	\$ 440.92	
等于 停产期 所消耗的成本	\$ 7,385.36	\$ 330.69	
员工停产期所耗成本 (公司等待重新投产引起的叠加性成本)			
生产设备停产的时间	25.75	0.75	
乘以公司每小时创造的平均价值	\$ 330,687.83	\$ 330,687.83	
等于 员工 停工期所耗的成本	\$ 8,515,211.64	\$ 248,015.87	
停工期总成本	\$ 8,522,597.00	\$ 248,346.56	

表 2. 棉签法回收⁶

活性物质	溶解度 (根据默克索引)	实际溶解度	TOC 溶解度	HPLC 回收	TOC 回收
磺胺醋酰	微溶	>10,000 ppm	>5,000 ppm	91.0%	93.1%
磺胺苯酰	难溶	300 ppm	127 ppm	71.2%	78.0%
磺胺噻唑	难溶	600 ppm	254 ppm	82.4%	86.5%

不溶有机物的回收百分比

对于非特异方法的使用，有人认为如果有不溶有机物，用 TOC 进行清洁验证的回收率较差。有人认为用非特异方法分析不溶有机物，回收百分比不可能超过 50%。表 2 比较了用 HPLC 和 TOC 对三种“不溶有机物”进行分析的棉签法回收百分比。TOC 在 20 毫升水中回收浓度为 $4\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或百万分之一的试样，反应有效率在 50 以上。⁶

参考文献

- ¹ FDA 网站：
www.fda.gov/cder/guidance/cGMPs/equipment.htm#TOC.
- ² “The Gold Sheet.” FDC 报告，2005 年 3 月。
- ³ FDA 网站：
www.accessdata.fda.gov/scripts/wlcfm/indexdate.cfm
- ⁴ FDA 指导文档：Guide to Inspections of Pharmaceutical Quality Control Laboratories（药品质量控制实验室审查指南）
- ⁵ 假设生产设备的例行维护造成停产
- ⁶ Andrew W. Walsh 为本应用摘要提供了内容。

* 通用电气公司的商标，可能在一个或多个国家/地区注册。

有关详细信息，请访问 www.geinstruments.com。在“Contact Us”（联系我们）部分寻找所在地的销售合作伙伴。



美国

GE Analytical Instruments
6060 Spine Road
Boulder, CO 80301-3687 USA
电话: +1 800 255 6964
电话: +1 303 444 2009
传真: +1 303 444 9543
geai@ge.com
www.geinstruments.com

中国

GE 上海办事处
服务热线
电话: +44 (0) 161 864 6800
电话: +44 (0) 161 864 6829
mingqiu@ge.com