

## 在线TOC检测触发警报—FDA发出483警告信

2009年12月，美国FDA对美国某制药公司进行了为期12天的检查，对检查中观察到的问题，发出警告信<sup>1)</sup>。

其中，“观察3 (OBSERVATION 3)”中，指出该药厂TOC指标控制存在问题。当在线TOC传感器指示警报时，QA主任指示设备部简单地关闭警报，没有执行任何标准操作规程 (SOP)。

同时，从此设备取样用实验室TOC做进一步分析。FDA警告信原文如下：

### 观察3

在生产与过程控制工作中，未遵守书面的生产与过程控制程序。

### 详细如下：

该药厂SOP 2-ENG-010中规定：当警报被触发时，对应的员工应该确认收到警报，然后遵照正确的工作流程，包括文档记录及调查。没有SOP说明由谁来解除警报，在什么样的情况下可以解除警报，及谁负责决定警报是否应该解除。然而，在2009年9月23日上午12:29，AIT-21201警报被解除了。这次警报检测到用于生产热注射用水的分配回路中，总有机碳TOC (Total Organic Carbon) 水平过高。维护日志与生成偏差 (PR#6425) 指出，设备部被QA主任命令解除警报。

这表明FDA对制药企业如何处理过程控制或实时测试的异常TOC警报，非常敏感。另外，上述提到的公司从在线传感器收集样品，使用实验室TOC分析仪进行分析，报告正常的TOC结果，不高于控制值。这两种样品测定的结果与差别，甚至比这封483警告信观察到的问题，造成更大的问题与困扰。

### 为什么该公司的实验室与在线TOC仪，会对同样的水样报告不同的TOC检测结果？

出现在线TOC仪报告超标的问题，实际上是实验室

型与在线型TOC仪的工作原理不同而造成的。

该公司的实验室型TOC仪是Sievers\* TOC 900型，采用二氧化碳选择性膜电导率的检测方式，如果水系统中出现含有杂原子（如氮、磷、硫、氯等）的有机物，在仪器对水样进行氧化时，这些杂原子会被氧化为相应的离子。Sievers的选择性膜电导率技术，只有二氧化碳气体小分子可以通过这层膜，而引起电导率升高，进而被检测。其他杂离子被这层膜屏蔽，不会通过膜，不会影响二氧化碳的检测。

但是该药厂在线型TOC仪是其他品牌，使用的是直接电导率法的检测方式。当水中出现含杂原子的有机化合物时，无法去除其被仪器氧化后生成的杂离子的影响，造成电导率检测急剧升高，从而报告异常高的TOC值。这是一种仪器检测的“假正”现象。实际上，水样的TOC仍处于合格的范围内。

该药厂的注射用水系统，平时水中没有出现含杂原子的有机化合物时，在线直接电导率法TOC传感器与实验室型膜电导率法的TOC仪，报告的结果相吻合。但在原水出现变化时，水系统中意外地含有带杂原子的有机化合物，实验室型由于膜电导的检测方式，可以去除这种干扰。但在线型的直接电导检测方式，无法去除这种干扰，造成检测TOC结果过高，触发警报。

这就是为什么该药厂的实验室TOC检测正常，但在线TOC传感器却触发超规值OOS (Out-of-Specification) 警报的原因。测定值超出了中国药典ChP 附录VIII R、美国药典USP <643>等对水系统的规格要求。

### 如何才能避免这种由于仪器方法的不同，造成的测定结果的偏差呢？

为解决此问题，在线与实验室，应使用相同仪器方法的TOC仪。这里，相对于直接电导率法的仪器，膜电导率法对TOC检测具有科学性与准确性，建议均选择膜电导率法的TOC仪。这样无论在线还是实验室，均能排除水系统异常的干扰，准确测定TOC，

直接避免了方法验证的风险。避免为验证不同的方法，所需要花费的时间与人力。

最后，使用直接电导率法的仪器，根据国际协调化委员会 ICH ( International Conference of Harmonization) 的方针<sup>[2]</sup>，在方法验证时存在风险。根据 ICH Q2 (R1) 中对分析方法的验证要点的要求，方法的精确度、准确度及专属性等，都是必须验证的。对于直接电导法的 TOC 检测，由于其对有机化合物上取代的杂原子，均不能避免其对 TOC 检测的干扰，所以，对这些化合物无法正确回收。用这些化合物做准确度与专属性的验证，均无法通过。这一类化合物有氯仿、烟酰胺、十二烷基苯磺酸钠等，浓度水平例如可选择在 500 µg C/L (碳含量)。

## 结论

从 FDA 483 观察中，明确表明 FDA 对制药企业如何

验证用于过程控制的方法非常敏感。分析测定对确保持药产品的质量至关重要。不正确检测的后果可以非常严重，如本文所示。方法验证是确认所采用的分析方法适用于所打算的使用目的。使用 TOC 检测用于实时 (Realtime) 过程控制时，对方法验证的严格要求尤其重要。

## 参考资料

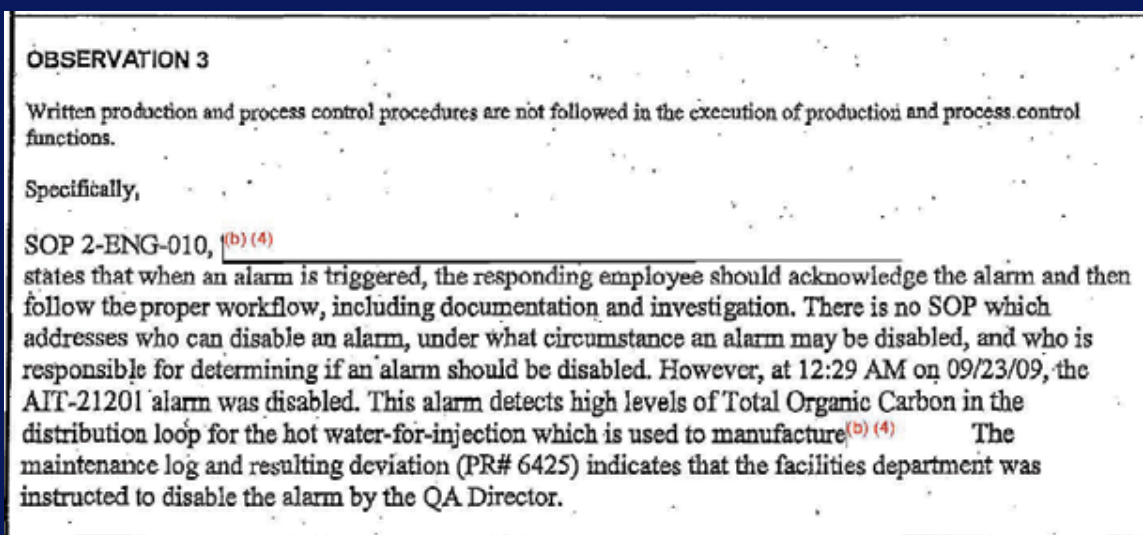
1. 警告信来源自以下 FDA 网站：  
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOfices/ORA/ORAElectronicReadingRoom/UCM204194.pdf>
2. 国际协调化委员会 ICH, 协调的第三方指南 (ICH Harmonised Tripartite Guideline), “分析过程的验证: 正文与方法论 Q2 (R1) (Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1))”。

## 相关引用

FDA 对美国某制药公司的警告信 – 2009

警告信来源自 FDA 网站:

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOfices/ORA/ORAElectronicReadingRoom/UCM204194.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](http://cn.sieversinstruments.com)。

300 00233 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。