制药企业总有机碳 TOC 分析仪选型的三步比较法

总有机碳（TOC）分析仪的选型是制药企业使用人员和采购人员需要开展的一项重要工作——通常主要从使用功能、价格、售后服务等多方面进行比较。但制药企业使用的 TOC 分析仪与普通设备有所不同，在使用过程中更要兼顾其合规性和准确性。

文 / 陈雅男　于小琴　王欣

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：pharm.vogel.com.cn
* **反馈编码：210656**

美国药典委员会（USP）建立和制定制药（其他相关）公司所需遵守的质量标准和准则，而美国食品药品监督管理局（FDA）通过检查，强制药企执行这些标准。其中涉及到 USP<645>，要求检测制药用水的电导率；USP<643> 要求检测制药用水的 TOC。《中国药典》自 2010 年起也开始向美国药典看齐，要求检测制药用水的 TOC，其中对注射用水（WFI）强制要求检测 TOC，纯化水则为建议检测 TOC。

2020 年新版《中国药典》自 2020 年 12 月 30 日起开始实施，其分为 4 个部分，分别为中药、化学药、生物制品以及通则与药用辅料。新版《中国药典》第二部分的“注射用水”项目下，关于“总有机碳 TOC”检测项目的规定没有发生变化，规定注射用水中 TOC 含量不得超过 0.50 mg/L。“纯化水”检测项目中，TOC 与易氧化物检测任选其一。

为了兼顾 TOC 检测的合规性和准确性，可以从以下 3 个步骤进行比较选择。

第一步，了解法律法规

药典法规对 TOC 测定技术的部分具体要求如下：

1.TOC 测定技术应能区分无机碳（溶于水中的 CO_2 和碳酸氢盐分解所产生的 CO_2）与有机碳（有机物被氧化产生的 CO_2），并能排除无机碳对有机碳测定的干扰。

2. 应满足系统适用性试验的要求。

3. 应具有足够的检测灵敏度（最低检出限为每升含碳 ≤ 0.05 mg/L）。

从上述第 1 条可以看出，如果一台 TOC 分析仪无法区分无机碳和有机碳，无法排除干扰，仅仅是检测氧化前和氧化后有机物引起的差异，在法规的符合性上是存在瑕疵的，其易受有机卤化物的干扰，无法作为检测的标准方法。

第二步，了解验证文件

《中华人民共和国药品管理

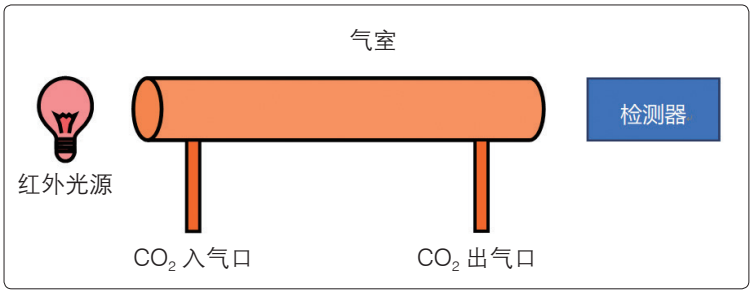

图 1 非色散红外（NDIR）检测法

本文作者陈雅男、于小琴就职于扬子江药业集团江苏海慈药业有限公司；王欣就职于苏伊士水务技术（上海）有限公司。

法》第四十三条：从事药品生产活动，应当遵守药品生产质量管理规范，建立健全药品生产质量管理体系，保证药品生产全过程持续符合法定要求。

《药品生产质量管理规范》第一百四十条：应当建立确认与验证的文件和记录，并能以文件和记录证明达到以下预定的目标：

（一）设计确认应当证明厂房、设施、设备的设计符合预定用途和本规范要求；

（二）安装确认应当证明厂房、设施、设备的建造和安装符合设计标准；

（三）运行确认应当证明厂房、设施、设备的运行符合设计标准；

（四）性能确认应当证明厂房、设施、设备在正常操作方法和工艺条件下能够持续符合标准。

分析仪器属于检验设备，属于上述（四）中的设备范畴，而PQ（Performance Qualification）的含义属于性能确认，一台没有做性能确认，或者虽然做了性能确认，但所作项目并不完整的仪器设备是不符合法规要求的。使用这样的仪器设备存在法律风险。药企质量管理部门的工作职责就是评估风险并将其降到最低，因此IQ/OQ/PQ是否资料齐全且全面认证，是制药企业选择TOC分析仪时要考虑的一个非常重要的因素。

第三步，了解工作原理

如果从TOC工作原理中的检测方法上进行分析，主流机型分为Non-Dispersive InfraRed（NDIR）非色散红外传感器和电导率检测法两种。其中NDIR是以非散布法来测量红外线的吸收，其光源所发出的红外线是两道平行的光线，一道通过样品池，另一道通过参比池。样品池内的气体来自于样品气体，红外线通过时会被样品气体中的CO_2吸收；而参比池内的气体为高纯氮气，红外线可以完全通过，不被吸收。其工作原理如图1所示。

该方法的工作原理来自于朗伯-比尔定律，是描述物质对某一波长光吸收的强弱与吸光物质的浓度及其液层厚度间的关系，即吸光度A与吸收层厚度B和吸光物质的浓度C成正比，即A=KBC。

其中符号A表示吸光度；K表示吸光系数；B表示吸收层厚度；C表示吸光物质的浓度。

朗伯-比尔定律在使用稀溶液（低浓度）时，吸光度A和浓度C才呈现线性关系，而使用高浓度溶液时，吸收成分之间与平均浓度之间的距离会减少，使得临近质点间电荷分布相互受到影响，改变了其对特定辐射的吸收能力，最后使得A-C的线性关系产生偏离。浓度越高则偏差越大。

尽管有些制药企业用NDIR方法的仪器来检测低浓度的样品，但到了极低浓度时，红外法载气的纯度不够，其背景值会影响CO_2的检测，因此，NDIR方法并不适用于极低浓度CO_2的检测。

另一种检测方法是电导率检测法。该技术能够通过测量水中的CO_2，使用UV灯将水样中的有机物转化成CO_2，CO_2溶解在水中形成碳酸根离子，由于电导率传感器能检测到离子，从而间接检测了TOC。因为是物理检测，其速度既快，测量又准。电导率检测法又分为两种方法：直接电导率法和薄膜电导率检测法（又称选择性膜电导率法）。采用两种电导率法的TOC分析仪校验结果都很稳定，检测精度高。这两种技术主要的区别在于，直接电导率法比较容易受杂酸性、卤化有机物等的干扰；而薄膜电导率检测技术抗干扰性更佳。

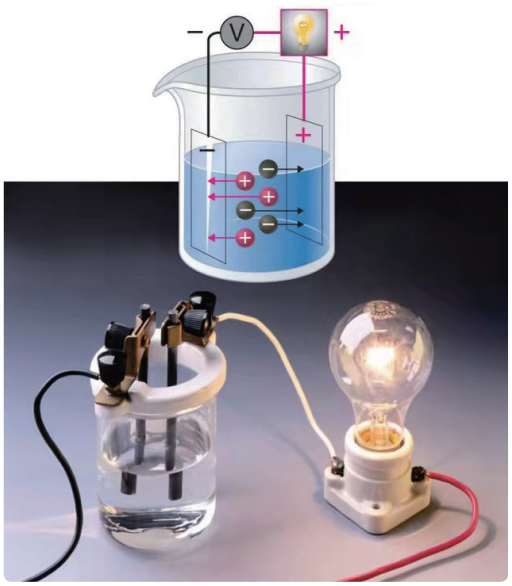

图2 电导率检测法

其中电导部分的工作原理如图2所示。

一般而言，制药企业制水系统的注射用水通常只有几十个ppb，纯化水通常在100多个ppb左右，所以只要电导率的传感器精度足够高，加之卓越的软件算法，就能确保在极低浓度的情况下测量TOC的准确性，而NDIR由于其工作原理的天然特性，无法准确测量极低浓度的TOC。

综上所述，随着我国制药行业的快速发展，GMP检查也越来越严格，三步比较法是制药企业TOC分析仪选型的理想方法。