

Sievers*精益实验室

在实验室同时测试制药用水的阶段 1 电导率和 TOC

挑战

自从 1906 年“纯净食品药物法案 (Pure Food and Drug Act)”颁布以来，美国药典 (USP, United States Pharmacopeia) 和国家处方 (NF, National Formulary) 一直是美国食品药品监督管理局 (FDA, United States Food and Drug Administration) 的官方药典。¹

USP 和 NF 要求测量四种制药用水，即超纯水 (UPW)、注射用水 (WFI)、血液透析用水、纯蒸汽水²。测量这四种水时，要求测量电导率、总有机物碳 (TOC, Total Organic Carbon)、内毒素、微生物含量 (见图 1)，目的是为了产品的可靠性、有效性、安全性。如果测量结果达不到规则要求，就会产生各种后果，轻则被迫召回产品，重则危及患者的生命安全。因此企业高度重视和密切关注能够帮助达标的分析方法。

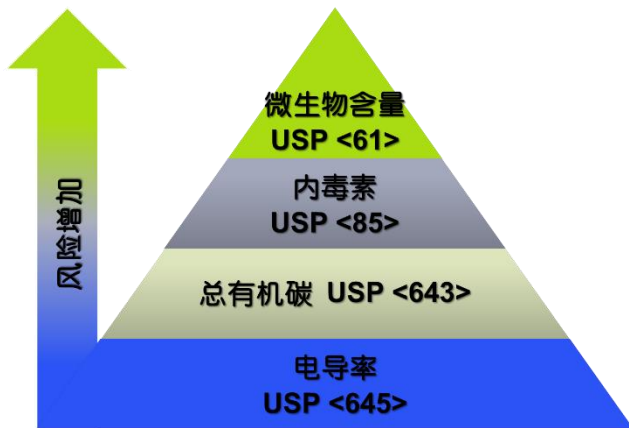


图 1：FDA / USP 要求的制药用水测试

图 1 中的各种 USP 规则都给出了具体的接受限值。如果测量结果满足限值，就能达标，但监管机构和行业组织更看重有助于企业深入了解生产工艺的定量测试，以及低于接受限值、但需要采取行动的数据限³。

解决方案

Sievers' M9 TOC 分析仪达到并超过 USP <1225> 规定的定量分析要求⁴，不仅可用于基本 TOC 限值的测试，还能够帮助企业深入了解生产工艺，并给出低于 USP<643> 接受限值、但需要采取行动的数据限。⁵

M9 分析仪在进行 USP <643> 达标所需的 TOC 定量测试时，还能同时测量阶段 1 电导率，以满足 USP <645> 要求。虽然电导率测试是较基本的测试，但其背后的理论具有相当高的技术性，必须加以了解。有关电导率测试的完整技术解释，以及 M9 分析仪如何帮助用户达到 USP <645> 要求，请参阅我们的白皮书“电导率、温度依赖性、和 Sievers M9 分析仪 (Electrical Conductivity, Temperature Dependence, & Sievers M9 Analyzer)”⁶。

技术

总结上述白皮书：电导 G 是电阻 R 的倒数。电阻由欧姆定律定义为：

$$R = \frac{V}{I} [=] \Omega$$

其中 R 是电阻， V 是施加电压， I 是测量电流。当电阻单位是欧姆 (Ω) 时，电导率 G 的单位是西门子 (S)。

$$G = \frac{1}{R} = \frac{I}{V} [=] S$$

在测量电导率时，使用探针或让水流穿过电导池，测量已知电势差上的电流。电导率探针或电导池在已知电势差上使用两个或更多已知尺寸的电极。直接测量电流，然后计算电导。电导率是基于池常数的归一化电导值，而池常数取决于池尺寸。

用手动测试仪和探头测量电导率的原理，同 M9 分析仪测量穿过电导池的样品流电导率的原理一样 (见图 2)。从前人们用耗时的手动测试仪和探头来测量电

导率，现在用 M9 分析仪的电导池来测量电导率，虽然两者的技术原理相同，但后者实现了自动化测量，能快速、高效、可靠地完成达标测试。

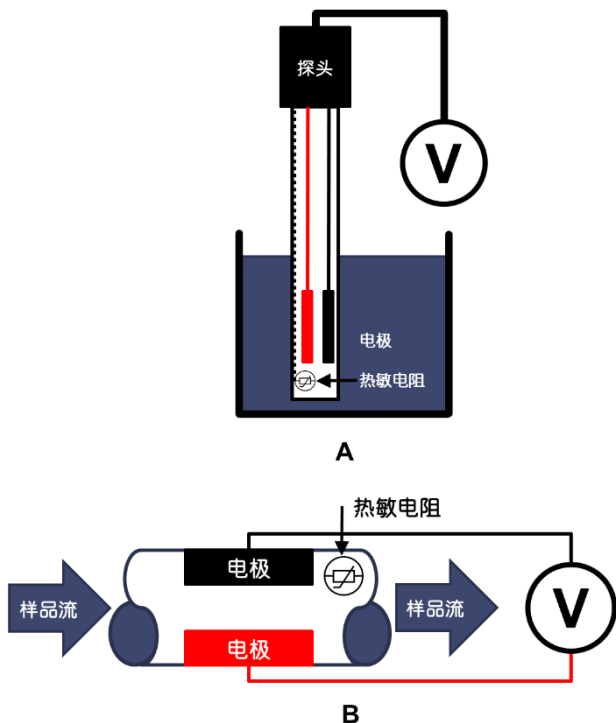


图 2：(A) 手动测试仪和探头，(B) M9 分析仪的电导池

USP <645>和 M9 分析仪

M9 分析仪电导池的性能达到并超过 USP <645> 规定的所有仪器规格和操作参数。M9 分析仪通过同时测量非温度补偿样品电导率和温度，来测量阶段 1 电导率。M9 分析仪还提供美国药典 (USP)、欧洲药典 (EP)、中国药典 (CP)、印度药典 (IP) 的接受标准的列表。有关 M9 分析仪电导池的准确度、精确度、范围、线性等规格，请参阅表 1 和图 3。⁷

表 1：M9 分析仪电导率规格

参数	规格
准确度	+/- 0.005 $\mu\text{S}/\text{cm}$ 或 1%，以较大者为准
精确度	<0.25% 相对标准偏差
范围	0.01 - 2000 $\mu\text{S}/\text{cm}$

Siemens M9 的电导率线性

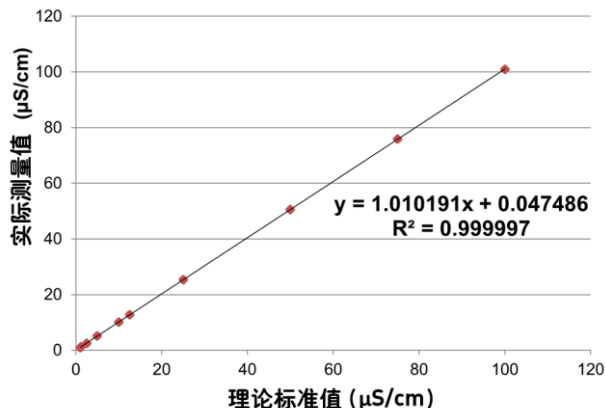


图 3：M9 分析仪的电导率线性

USP <645> 还规定了电导率测试的三个阶段：阶段 1、阶段 2、阶段 3。只有阶段 1 可以在实验室离线或生产流程在线的运行模式下完成。阶段 1 也是最简单的测试，但它的合格/不合格标准最严格。

“阶段 1 适用于在线测量，也可以在适用容器中离线进行。” - USP <645>

对于离线的阶段 1 电导率测试，用户只需测量适用容器中的样品温度和原始电导率。USP <645> 按温度索引提供了合格/不合格标准列表。如果样品未能通过阶段 1 电导率测试，则必须进行额外测试（即阶段 2 和阶段 3 测试），以确定过高的电导率是否出自内在因素，如大气中的 CO_2 ，或外部离子。

在必要的程序步骤中，阶段 2 电导率测试更要求规范性。操作员必须剧烈搅拌样品，同时使样品的温度保持在 $25^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ ，直到电导率变化小于每 5 分钟 $0.1 \mu\text{S}/\text{cm}$ 。等电导率读数稳定后，测量值不得大于 $2.1 \mu\text{S}/\text{cm}$ ，方能通过阶段 2 测试。用手动测试仪和探头进行阶段 2 电导率测试的耗时为：每个样品可花费长达 30 分钟。⁸

对于制药厂来说，最理想的情况是在阶段 1 电导率测试中达到 USP <645> 要求，这时需要的操作最简单，测量每个样品的时间最短。实现自动化的 USP <645> 测试之后，就能节省大量时间，并提高数据的可靠性和安全性。

适用容器

除了考虑 M9 分析仪电导池的性能之外，还需考虑用于电导率测试的适用容器。USP <645> 特别提到了“适用容器 (Suitable Container)”一词，但未具体说明什么样的容器是适用的。⁹

在容器中同时测量阶段 1 电导率和 TOC 时，要求容器对电导率或 TOC 没有任何显著影响。M9 分析仪使用“电导率与 TOC 两用样品瓶（DUCT，Dual Use Conductivity and TOC）”，能够自动进行 USP <643> 和 <645> 的达标测试¹⁰。DUCT 样品瓶是有专利技术的涂层玻璃样品瓶，带专用瓶盖，已被证明不仅适用于电导率和 TOC 测试，而且优于目前业界使用的其它许多容器。¹¹

结果

FDA 和 USP 将 TOC 和电导率定为药用水质量保障的四个关键属性中的两个。但这两种属性参数的手动实验室测试需要耗时数小时之久。用手动测量仪和探头测量阶段 2 电导率所需要的时间为每样品最长 30 分钟，而且不包括 TOC 测量。如此耗时的测量过程包括：测量样品、记录数据、等待审核和批准。当自动同时测量阶段 1 电导率和 TOC 时，以后就无需再测量电导率，从而节省时间。

美国的一家跨国生物技术公司采用能够同时测试 TOC 和电导率的方案，以提高效率、简化流程、并能将测量结果导出到实验室信息管理系统（LIMS，Laboratory Information Management System）。¹²

这家跨国生物技术公司用 M9 分析仪和单个 DUCT 样品瓶来同时测量阶段 1 电导率和 TOC，5 年的投资回报率（ROI，Return On Investment）达 400%，投资回收期仅为 7 个月，项目的 5 年净现值约为 40 万美元。ROI 的最引人注目的地方是，尽管使用 DUCT 样品瓶增加了些许耗材成本，但每个样品测量的时间和样品数量都有所减少，总成本大大降低。

此例很好地说明了，用户用 M9 实验室型 TOC 分析仪同时测量 TOC 和 USP 阶段 1 电导率，能节省大量时间和资金，并提高生产工艺质量。在此情况下，用户就能将节省下来的资源用于他处，从而提高总体生产效率。¹²

本应用文献只展示了用 M9 分析仪在实验室离线模式下测量阶段 1 电导率。但实验室环境并非唯一选项。按照 FDA“过程分析技术（PAT，Process Analytical Technology）”指南的规定，用于测量阶段 1 电导率的 M9 分析仪也提供便携式配置，可用于旁线（at-line）测量；还提供在线（on-line）配置，可实现最佳工作效率。

Siemens 为用户的水质和清洁应用提供完善的解决方案、技术服务和支持。从仪器、标样、样品瓶，到技术服务、设备维护、技术支持，Siemens 都能满足用户的一切需求。感谢您选择 Siemens 作为您的解决方案。

参考文献

1. USP and FDA Working Together to Protect Public Health, 2017. Retrieved Jan 19, 2018, from <http://www.usp.org/about/public-policy/usp-fda-roles>
2. <1231> Water for Pharmaceutical Purposes, 2007. Retrieved Jan 19, 2018, from https://www.geinstruments.com/sites/default/files/pdf_test/reg_USP_1231_water_for_pharmaceutical_purposes.pdf
3. <1225> Validation of Compendial Procedures, 2007. Retrieved Jan 19, 2018, from https://www.geinstruments.com/sites/default/files/pdf_test/reg_USP_1225_validation_of_compendial_procedures.pdf
4. Sievers M-Series Performance Specifications, 300 00290, 2015. Retrieved Jan 19, 2018, from https://geinstruments.com/down-media?f_id=262
5. <643> Total Organic Carbon, 2008. Retrieved Jan 19, 2018, from https://www.geinstruments.com/down-media?f_id=1404
6. Electrical Conductivity, Temperature Dependence, & GE M9 Analyzer, 300 00322, 2016. Retrieved Jan 22, 2018, from https://geinstruments.com/down-media?f_id=42654
7. Sievers M9 TOC Analyzers, 300 00064, 2017. Retrieved Jan 19, 2018, from https://geinstruments.com/down-media?f_id=325
8. <645> Water Conductivity, 2008. Retrieved Jan 23, 2018, from https://www.geinstruments.com/down-media?f_id=1405
9. Reserve Sample Bottles for Conductivity and TOC, 300 00299, 2015. Retrieved Jan 23, 2018, from https://geinstruments.com/down-media?f_id=268
10. Selecting the Best TOC Sample Vial for Your Application, 300 00331, 2016. Retrieved Jan 23, 2018, from https://geinstruments.com/down-media?f_id=277
11. DUCT Vial Performance and Stability, 300 00297, 2015. Retrieved Jan 23, 2018, from https://geinstruments.com/down-media?f_id=266
12. Improved efficiency and lower costs using simultaneous testing for TOC and conductivity, 300 00326, 2018. Retrieved Jan 23, 2018, from https://geinstruments.com/down-media?f_id=42078



扫二维码，
关注 Siemens 分析仪官方微信。