

# 用 Sievers\* M9 总有机碳 TOC 分析仪进行 USP <661.1> 塑料包装结构材料筛选

## 简介

药品生产商需要用包装系统将他们生产的药品包装后投放到市场上。包装系统通常含有塑料和塑料组件，塑料组件包括静脉输液袋、泡罩包装袋、塑料瓶、预填充注射器等等。

包装系统使用的塑料不仅含有聚合物，还含有抗氧化剂、稳定剂、润滑剂、增塑剂、着色剂等多种添加剂。当药品直接接触到塑料包装系统及其组件时，药品和塑料之间就会互相影响。为了确保药品的完整性、有效性、以及对患者的安全性，美国药典（USP, United States Pharmacopeia）颁布了有关应用于药品的塑料包装系统及其组件的监管要求。

USP 总章<661> 颁布于 2016 年 5 月，对各种塑料材料和完整包装系统的稳定性进行了表征<sup>1</sup>。总章于 2017 年 5 月 1 日经过修订<sup>2</sup>，更改了以下两点。第一，允许为期三年的实施期，总章的最终生效日期为 2020 年 5 月 1 日<sup>2</sup>。第二，取缔了之前批准的市场上“特许的老式”包装系统。无论是现在还是将来，市场上所有的制药商都在监管范围之内。

## USP <661>

USP <661> 阐述了塑料包装系统及其结构材料。USP <661> 分为以下两章：USP <661.1> 结构材料<sup>3</sup>和 USP <661.2> 药用塑料包装系统<sup>4</sup>。本应用文献着重介绍 USP <661.1>，说明规则所要求的材料和方法。

USP <661.1> 规定了一系列测试来表征和筛选塑料材料，以保证其适用性。描述的特征包括材料的特性、生物反应性、一般物理化学性质、可提取物和可浸出物的成分测试<sup>3</sup>。在物理化学测试中，总有机碳（TOC, Total Organic Carbon）分析是必不可少的药典测试之一。对所用的 TOC 仪器和方法的要求如下<sup>3</sup>：

“...用于进行 TOC 分析的方法必须有 0.2 mg/L (ppm) 的检测限，以及 0.2 至 20 mg/L 的线性动态范围...”

此外，USP <661.1> 还规定了 TOC 测试的材料筛选接受标准<sup>3</sup>（见表 1）。

**表 1: USP <661.1> TOC 接受标准**

组别	塑料	TOC 规格
1	聚乙烯、环烯烃、聚丙烯	≤ 5 mg/L
2	PET 和 PETG	≤ 5 mg/L
3	增塑聚氯乙烯	≤ 5 mg/L

表 1 列出了 USP <661.1> 规定的各组塑料材料的提取和测试方法。该方法代表了最坏情况下的可控研究，以判断可提取物变成潜在可浸出物的程度。

## USP <661.1> 测试方法

**第 1 组 - 聚乙烯、环烯烃、聚丙烯<sup>3</sup>：**将 25 g 的测试材料倒入带毛玻璃瓶颈的硼硅酸盐玻璃烧瓶中。加入 500 mL 纯净水 (PW)，在回流条件下保持煮沸 5 小时。让溶液冷却，然后用烧结玻璃过滤器过滤提取液。将滤液收集在 500 mL 容量瓶中，用纯净水稀释至刻度。应在 4 小时内使用稀释液。

**第 2 组 - 聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 和聚对苯二甲酸乙二醇酯 G (PETG)<sup>3</sup>：**将 10 g 的测试材料倒入带毛玻璃瓶颈的硼硅酸盐玻璃烧瓶中。加入 200 mL 纯净水，加热到 50°，保持温度 5 小时。让溶液冷却，将溶液倒入 200 mL 容量瓶中，用纯净水稀释至刻度。应在 4 小时内使用稀释液。

**第 3 组 - 增塑聚氯乙烯 (PVC)<sup>3</sup>：**将 25 g 的测试材料倒入硼硅酸盐玻璃烧瓶中。加入 500 mL 纯净水，用铝箔或硼硅酸盐烧杯盖住瓶口，在压热器中加热到 121±2°，保持温度 20 分钟。让溶液冷却，使固体沉淀。将溶液倒入 500 mL 容量瓶中，用纯净水稀释至刻度。

## 结果

对 USP <661.1> 中规定的各塑料类别标样的测试，证明了 Sievers M9 TOC 分析仪适用于 USP <661.1> 结构材料筛选。在测试中采用了 USP <661.1> 规定的测试方法，并且准备和分析了各组的空白。表 2 和图 1 显示了所测试塑料的扣除空白后的 TOC 结果。

表 2: USP <661.1> TOC 实验室测试结果

材料	TOC (ppm)	RSD (%)
环烯烃	0.097	5.83
聚乙烯	0.886	1.48
聚丙烯	0.895	0.24
PETG	1.147	0.23
PET	2.267	0.91
PVC	4.036	0.12

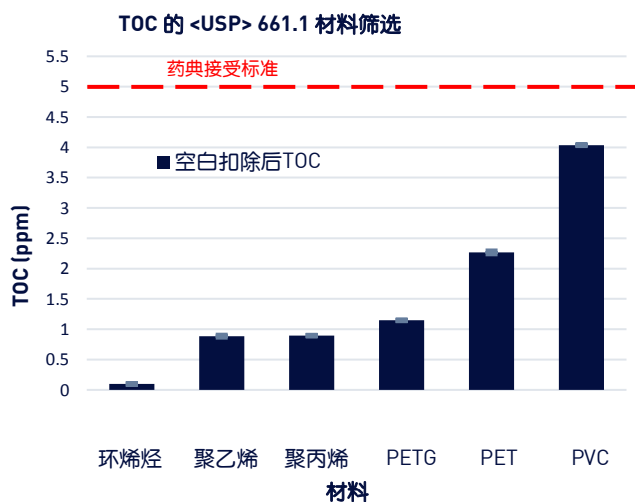


图 1: USP <661.1> TOC 实验室测试结果

## 讨论

USP <661.1> 中规定的 TOC 分析仪和方法标准必须具有 0.2 mg/L (ppm) 的检测限和 0.2 至 20 mg/L (ppm) 的线性动态范围<sup>3</sup>。Sievers M9 TOC 分析仪的检测限为 0.03 µg/mL (ppb)，线性范围为 0.03 µg/mL (ppb) 至 50 mg/L (ppm)。Sievers M9 符合甚至超过 USP <661.1> 的要求，完全适用于 USP <661.1> 要求的塑料中 TOC 的药典筛选。

USP <661.1> 筛选结果表明，即便是控制的标准塑料，也含有多种可浸出物和可提取物，测量出的具体含量取决于塑料种类。结果表明了通过稳固可靠的材料筛选和测试来正确选择包装材料的重要性。

## 结论

Sievers M9 TOC 分析仪适用于 USP <661.1> 规定的塑料包装结构材料测试。此外，Sievers 还通过特有的标样和文档来提供额外的 USP <661.1> 应用支持。Sievers 提供以下认证的参照材料（获 ISO Guide 34 和 ISO/IEC 17025 认证），以支持 Sievers M9 分析仪在 USP <661.1> 规则达标中的应用<sup>1</sup>：

- 准确度/精确度标样，8 ppm (STD 77013)
- 准确度/精确度标样组，5 ppm (STD 99011)
- USP <661> 线性标样组 (STD 99012)

Sievers 还按照用户要求提供线性任务和电子表格以供参考。

上述标样和 Sievers 的调查性事件分析报告（FAR, Failure Analysis Report）一起，提供了事件的可追溯性，加快了对“检验结果偏差 [Out of Specification]”的调查。本应用文献用数据证明，Sievers M9 TOC 分析仪可以用来测量 USP <661.1> 规定的塑料中的各种浓度的 TOC。有了可追溯性标样和事件分析报告，Sievers 能够为 USP <661.1> 合规性提供全面的应用支持。

## 参考文献

1. USP <661> Compliance for TOC Analysis, 300 00347, 2017. Retrieved Dec. 20, 2017, from <https://geinstruments.com/download-media?id=39418>.
2. <661> Plastic Packaging Systems and Their Materials of Construction, 2017. Retrieved Dec. 20, 2017, from [http://www.uspnf.com/sites/default/files/usp\\_pdf/EN/USPNF/revision\\_s/661\\_rb\\_notice.pdf](http://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revision_s/661_rb_notice.pdf).
3. <661.1> Plastic Materials of Construction Revision Bulletin, Postponement, 2017. Retrieved Dec. 20, 2017, from [http://www.uspnf.com/sites/default/files/usp\\_pdf/EN/USPNF/revision\\_s/661.1\\_rb\\_notice.pdf](http://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revision_s/661.1_rb_notice.pdf).
4. <661.2> Plastic Packaging Systems for Pharmaceutical Use, 2017. Retrieved Dec. 20, 2017, from [http://www.uspnf.com/sites/default/files/usp\\_pdf/EN/USPNF/revision\\_s/661.2\\_rb\\_notice.pdf](http://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revision_s/661.2_rb_notice.pdf).



扫二维码，  
关注 Sievers 分析仪官方微信。