

用 SIEVERS* M9 总有机碳 TOC 分析仪选配电导率功能分析制药用水的最佳操作

本文提供有关如何用配置了电导率选项的 Sievers* M9 TOC 分析仪同时测量制药用水的 TOC 和电导率的最佳操作指导。

取样

用配置了电导率选项的 M9 分析仪来有效测量制药用水的关键之处包括：

1. 采用正确的取样技术
2. 使用电导率和 TOC 双用（DUCT, Dual Use Conductivity and TOC）样品瓶

根据 USP<645>的规定，“第 1 阶段电导率可以在合适容器中进行离线测量”。¹ 用于同步测试的合适容器是指在与样品接触时不影响样品的 TOC 或电导率的容器。测试表明，在采用正确取样技术的前提下，Sievers DUCT 瓶体、瓶盖、垫片，在长达 5 天内，不会对样品的 TOC 和电导率造成明显的贡献。^{2,3}

Sievers DUCT 样品瓶的清洁度极佳，认证的 TOC 低于 10ppb，因而在使用之前无需漂洗。取样的最佳操作包括：

1. 使用之前请勿冲洗 DUCT 样品瓶。
2. 为避免污染，请勿用手触摸 DUCT 样品瓶和瓶盖的内部，请勿触摸样品瓶的垫片。
3. 一次加满 DUCT 样品瓶，瓶顶不留空间，以免样品产生湍流。
4. 取样之后，立即盖上瓶盖。
5. 请勿重复使用 DUCT 样品瓶来制备样品。

使用设备的方法条件

用 M9 分析仪来分析制药用水时，应当多次重复测量

样品，以获得良好的统计稳健性和测量稳定性。用 M9 分析仪来测量 TOC 和电导率时，重复测量次数最好不少于 4 次，应舍弃其中的 1 次测量。测量第 1 阶段电导率时所用的是原始电导率和温度，因此无需选择补偿算法。M9 分析仪给出原始电导率、温度、温度补偿值。对于制药用水，应报告原始电导率和温度。应根据“USP<645>第 1 阶段-温度和电导率要求”一章中的表 1 来确定接受标准。根据实测温度，相应的电导率值为制药用水的电导率限值。¹

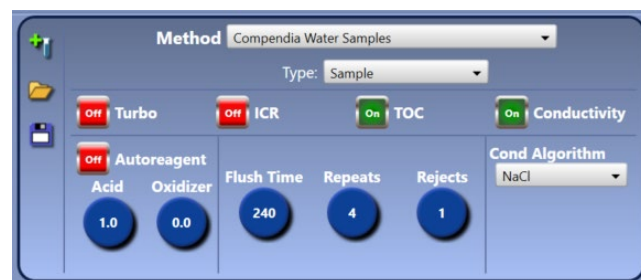


图 1：方法条件

将测量低于 500 ppb TOC 的制药用水所需要的酸剂和氧化剂的流量分别设定为 1.0 微升/分钟（酸剂）和 0.0 微升/分钟（氧化剂）。此流量能够确保紫外反应器中的碳被完全氧化，同时又能避免样品过度氧化。

另一种方法是使用可选的无机碳去除器（ICR, Inorganic Carbon Remover）。如果无机碳（IC, Inorganic Carbon）的测量值增大 10 倍左右，或大于 TOC 测量值，建议使用无机碳去除器来提高 TOC 测量的稳定性和精确度。^{4,5}

如果第 1 阶段电导率测试失败，请按照 USP <645>进行第 2 阶段测试。

确定确认频率

用已知标样来挑战仪器及方法，为每次检测提供可信度。通过风险评估来确定测试的频率，用 TOC 系统适用性标样和电导率确认标样来确认方法在分析仪上的标称性能。使用达到接受标准的标样，能够确保对未知水样的分析满足药品级生产用水的药典要求。^{1,6}

药典虽未规定确认的频率，却规定生产单位应定期用电导率确认标样和系统适用性标样来确认方法。应通过评估每个流程特有的风险和潜在影响来确定确认的频率。风险管理要求明确定义和评估所有变量及其对流程的影响。必须考虑的因素包括标样使用频率、取样时间、系统适用性或确认失败的风险、不合格（OOS，out-of-specification）结果的可能性、时间限制等。由于 USP <643>和<645>并未规定频率，因此各生产单位有责任自行制定稳健的工艺流程和程序来管理工艺特有的风险。重要的是要以实用且合理的频率来使用电导率确认标样和系统适用性标样，同时还要满足 USP <643>和<645>的最低要求。

TOC 系统适用性标样旨在确认分析仪在 500 ppb TOC 药典上限的相对回收能力。系统适用性标样确保分析仪能够达到适用的 TOC 回收率，从而使未知水样的分析结果不容置疑。电导率确认标样旨在确认 M9 分析仪的电导率测量的准确性。以合理的频率来运行电导率确认标样，能够确保未知水样测量的准确性，同时又满足药典要求。

为了尽量减小标样的差异，我们建议使用 Sievers 分析仪出品的标准品和样品瓶，以获得浓度一致的、经过认证的标样。表 1 中列出 Sievers 系统适用性标样和电导率确认标样的使用效果最佳。您如果使用表 1 中的标样，就可以获得 Sievers 分析仪的 OOS 调查支持。如果您的样品、系统适用性或确认失败，Sievers 分析仪的质量保证团队会为您彻底调查和解决内部变化因素和现场仪器性能故障，并在故障分析报告中讨论调查结果。

表 1: 最佳操作的消耗品

产品名称	部件号
系统适用性标样组合	STD 31004-01
100 µS/cm HCl 电导率确认标样	STD 77050-01
TOC 和电导率分析的双用途 DUCT 样品瓶	HMI 77500-01

最后，应确保分析仪的流路中始终有水。在用完最后一个标样之后，请用去离子水或 MilliQ 水进行注射器

冲洗，用水来冲洗并取代分析仪中残留的样品。

故障排除和设备维护

由于离线测量第 1 阶段电导率的方法很敏感，而且可接受的浓度很低，许多用户专用一台 Sievers M9 TOC 分析仪来离线测量 TOC 和电导率⁷。如果用同一台 M9 分析仪来测量制药用水和非制药用水（即清洁验证样品），则要求进行额外的操作步骤来尽量减少切换两种样品时的交叉污染。这些额外步骤根据要分析的非制药用水的类型而定。有关此类操作的注意事项，请参阅技术文件 UPW 07-10。⁸ 请根据 Sievers 分析仪的操作和维护手册来维护和确认分析仪，以达到仪器的最佳性能。

结论

采用正确的取样技术、方法条件、以及合理的确认频率，能够确保 Sievers M9 分析仪的 TOC 和电导率测量结果的准确性。本文中概述的最佳操作，帮助您在准确测量 TOC 和电导率的同时，满足药典的要求。

参考文献

1. USP <645> Water Conductivity. Retrieved February 14, 2019 from <https://hmc.usp.org/sites/default/files/documents/HMC/GCs-Pdfs/c645.pdf>
2. Sievers Lean Lab: Simultaneous Stage 1 Conductivity and TOC Lab Testing of Pharmaceutical Water (300 40030). Retrieved February 14, 2019 from https://www.Veoliawatertechnologies.com/kcpguest/documents/Application%20Notes_Cust/Americas/English/ANai_300_40030_EN.pdf
3. DUCT Vial Performance and Stability (300 00297). Retrieved February 14, 2019 from https://www.Veoliawatertechnologies.com/kcpguest/documents/Technical%20Bulletins_Cust/Americas/English/TBai_300_00297_EN.pdf
4. Reserve Sample Bottles for Conductivity and TOC (300 00299). Retrieved February 14, 2019 from https://www.Veoliawatertechnologies.com/kcpguest/documents/Technical%20Bulletins_Cust/Americas/English/TBai_300_00299_EN.pdf
5. Sievers Inorganic Carbon Remover (ICR) (300 00109). Retrieved February 14, 2019 from https://www.Veoliawatertechnologies.com/kcpguest/documents/Application%20Notes_Cust/Americas/English/ANai_300_00109_EN.pdf
6. USP <643> Total Organic Carbon. Retrieved July 25, 2019 from <https://hmc.usp.org/sites/default/files/documents/HMC/GCs-Pdfs/c643.pdf>
7. Low Level Linearity Conductivity Study on the Sievers M9 TOC Analyzer (300 00339). Retrieved February 14, 2019 from https://www.Veoliawatertechnologies.com/kcpguest/documents/Application%20Notes_Cust/Americas/English/ANai_300_00339_EN.pdf
8. UPW 07-10 Multiple Products Biological Contamination (800 19025) Retrieved February 14, 2019 from https://www.Veoliawatertechnologies.com/kcpguest/documents/Technical%20Bulletins_Cust/Americas/English/ai_UPW_07-10_EN.pdf

Veolia Water Technologies
请访问以下网址与我们联系：
cn.sieversinstruments.com

WATER TECHNOLOGIES

关注 **Sievers 分析仪** 官方微信
了解更多
热线电话：400 887 8280

