

USP <643> 总有机碳修订无菌包装水

2021 年 5 月生效

背景

美国药典（USP）规定了制药生产和测试要求，以确保药品安全有效。USP <643>总有机碳（TOC）法规就包含了制药用水的测试要求。

TOC 是重要的水质参数，帮助我们在关键应用之前先了解制药用水的水质。TOC 对工艺控制和患者安全至关重要，因此各国监管机构都对制药用水的测试提出了严格要求。

2021 年 5 月生效的 USP <643>要求对包装水设定取决于容器容积的 TOC 限值和系统适用性浓度。Sievers* M9 TOC 分析仪和标准品满足这些修订后的法规要求。无论您使用 Sievers M9 分析仪还是其它仪器，现在都应认真审查您所使用的 TOC 测试技术和流程。

本应用文献和下面讨论的 USP 法规修订只适用于包装水。批量水（即现场水系统生产的纯化水或注射用水）不受此 USP <643>法规修订的影响，您可以继续使用 500 ppb 系统适用性标准品组和限值。

接受标准和系统适用性的更改

以前，无菌水的标准化限值和系统适用性浓度曾经是 8 ppm。无论容器大小，此浓度应用于所有的包装水。

USP <643>总有机碳规则对容器中的无菌水测试标准进行了修改。请注意，方法的修改只影响无菌包装水的分析，不影响批量水的分析。无菌包装水的接受标准和系统适用性浓度取决于容器的容积大小。

如果容器的容积较小，相对于水的单位包装面积就会较大，从容器到水的单位浸出物就会增加，从而提高 TOC 浓度。USP 规则考虑到浸出物浓度的增加，提高

了容器中的浓度限值。表 1 列出了不同容器的标称容积和相应的浓度限值。

表 1: 限值 1 和限值 2 的标准品溶液浓度

	标准品溶液 限值 1	标准品溶液 限值 2	系统适用性 溶液
容器的标称容积 (mL)	蔗糖的碳浓度 (mg/L C 或 ppm C)	蔗糖的碳浓度 (mg/L C 或 ppm C)	1,4-苯醌的碳 浓度 (mg/L C 或 ppm C)
≤5	32.00	48.00	48.00
>5 且 ≤100	24.00	36.00	36.00
>100	8.00	12.00	12.00

TOC 限值从 8.0 mg/L C (8 ppm) 的设定值更改为取决于容器容积的可变值。在 USP <643>对无菌水测试的要求中，仪器的最大设定范围仍然是 0.10 mg/L 到容器容积的 TOC 限值。虽然包装水系统适用性浓度有了改变，但确定系统适用性通过/失败的计算方法不变。

USP <643>的测试程序部分概括了样品测试。测试程序从“通过/失败限值测试”改为分阶段的测试程序，如下所述。请注意，在测试样品之前，必须以适当的频率运行限值 2 的系统适用性任务。

在对设定的容器容积限值测试样品水时：

- 如果样品小于限值 1（见表 1），则样品测试通过，测试完毕。
- 如果样品大于限值 1 且小于限值 2（见表 1），请执行<643>步骤 2.9(6.)，以检测和量化超过 0.20 mg/L 碳的有机杂质。
- 如果样品大于限值 2（见表 1），则样品测试失败，

测试完毕。

Sievers 随时为您提供帮助

Sievers M9 TOC 分析仪和新的系统适用性标准品组完全符合修订后的规则要求。Sievers 分析仪提供满足 USP <643> 要求的标准品浓度和任务程序，如表 2 所示。

无菌水系统适用性标准品组包括：

- 试剂水
- 标准品溶液，限值 1
- 标准品溶液，限值 2
- 系统适用性溶液

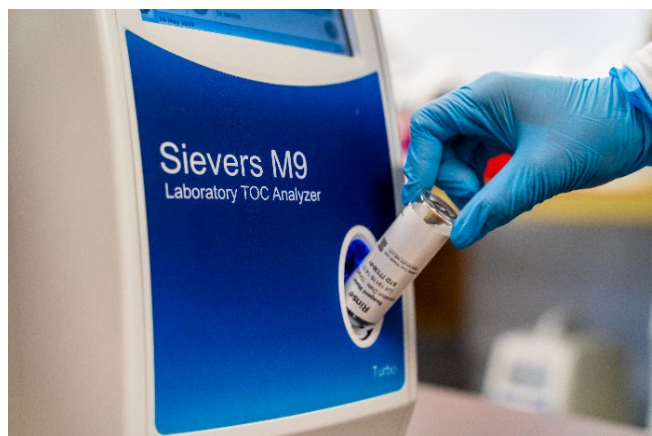


表 2：Sievers 系统适用性标准品部件号

容器的标称容积 (mL)	部件号
≤5	STD 77007-01
>5 且 ≤100	STD 77006-01
>100	STD 77005-01

各标准品组中的浓度基于容器的标称容积。标准品组中的标准品分别用于确定限值 1、限值 2、响应效率。用标准品溶液的响应值减去试剂水的响应值，即可得到限值 1 和限值 2。可以像以前一样，用限值 2 标准品溶液来计算响应效率。

用 Sievers M9 TOC 分析仪进行制药级水质测试时，可以用系统任务来自动运行 500 ppb 和 8 ppm 系统适用性任务。M9 分析仪还可运行新的系统适用性标准品组，但当前版本的软件并无可用于自动分析和计算通过/失败标准的系统任务。在未来版本的软件有了能满足新系统适用性要求的系统任务之前，请按照下列表 3 中的内容，用表 4 中建议的试剂流量来创建手动任务。

表 3：大于 100mL 容积的任务配置示例

步骤	样品架	位置	样品名称	批次号	类型	重复测量	拒绝测量	酸剂流量	氧化剂流量	冲洗时间	Turbo	ICR	TOC
1	R1	1	Rw, >100mL 容器		样品	5	2	1.0 µL/分钟	2.5 µL/分钟	240 秒	关	关	开
2	R1	2	标准品限值 1, >100mL		样品	4	1	1.0 µL/分钟	2.5 µL/分钟	240 秒	关	关	开
3	R1	3	标准品限值 2, >100mL		样品	4	1	1.0 µL/分钟	2.5 µL/分钟	240 秒	关	关	开
4	R1	4	系统适用性, >100mL		样品	4	1	1.0 µL/分钟	2.5 µL/分钟	240 秒	关	关	开

表 4：建议的酸剂和氧化剂流量

容器的标称容积 (mL)	氧化剂流量	酸剂流量
≤5	9 µL/分钟	1.0 µL/分钟
>5 且 ≤100	5 µL/分钟	1.0 µL/分钟
>100	2.5 µL/分钟	1.0 µL/分钟

通过/失败的标准与以前版本的 USP <643> 中规定的计算方法相同。对于 1.09 和更早版本的软件，DataPro2 不进行自动计算。请用以下定义和公式来手动确定系统适用性通过/失败。

r_{ss} = 对系统适用性溶液的仪器响应 (1,4-苯醌)

r_w = 对试剂水控制的仪器响应

r_s = 对标准品溶液限值 2 (蔗糖) 的仪器响应

$r_e = 100 \times [(r_{ss} - r_w)/(r_s - r_w)]$

如要通过系统适用性，响应效率 (r_e) 必须大于等于 85%且小于等于 115%。

总结

制药级水质测试不仅对质量和安全至关重要，而且还必须受各国监管机构的严格监管 (例如必须满足美国 USP 规则)。

对于 TOC 测试，USP <643>规定了符合 TOC 分析要

求的仪器、测试、接受限值。USP 的要求是灵活的文档，可以被修改，以更好地满足行业需求并提高产品安全。

无菌包装水的 USP <643>规则修订要求系统适用性浓度和接受标准取决于容器的容积。这些规则修改只适用于包装水，如表 1 所示，容器的容积分为三档。

Siemers M9 TOC 分析仪在分析范围、准确性、精确性、数据可靠性等方面都完全符合更改后的规则要求。此外，如表 2 所示，Siemens 分析仪还研制了新的系统适用性标准品组，帮助用户充分满足 2021 年 5 月生效的修订版规则。规则已经被修改，现在应当认真检查您所使用的技术和程序，以确保 TOC 测试符合监管要求。Siemens 分析仪除了为您提供仪器、标准品、耗材之外，我们的专家团队还会随时帮您解决一切问题和疑虑！

Veolia Water Technologies

请访问以下网址与我们联系：

cn.siemersinstruments.com

关注 **Siemens 分析仪** 官方微信

了解更多

热线电话：400 887 8280



WATER TECHNOLOGIES