

オンラインTOC測定比較: センサーと分析装置

課題

製薬会社では、製薬用水のリリース管理や薬局方の要件を満たすためにTOCを測定しています。USP要件を満たすには、正確で一貫性のあるTOC分析が必要です。

薬局方への適合は限度試験によって評価されず。信頼性の高い製造プロセスには、機器適格性、分析法バリデーション、データインテグリティの要件を満たす機器が必要です。本研究では、5つのTOC測定技術について、製薬アプリケーションの性能とバリデーション能力を評価しました。

測定技術の比較

TOCセンサー

TOCセンサーの測定技術は、製薬用水の酸化前後の導電率を測定し、酸化後の導電率上昇が有機炭素由来であると見なしてTOCを求めます。妨害イオンの影響を考慮せずに導電率を測定するため、見た目上のTOC値が高くなったり低くなったりする原因となります。さらに、USP <643>で要求されている、無機炭素(IC)由来のCO₂と有機炭素由来のCO₂を区別することもできません¹。TOCセンサーは限度試験には合格できますが、分析法バリデーション²における特異性と堅牢性を検証することができないため、実際の有機化合物の分析性能は大きく変動します。CGMP製造環境では、特に製薬用水が製造プロセスに多くの影響を与えることを考慮すると、適切な分析法バリデーションが必要です。

TOC分析装置

Sievers* M9とM500は、ガス透過膜によってCO₂と測定妨害物質を分離し、炭素を正確に測定することができるTOC分析装置です。この測定技術は、USP <643>で要求されるICとTOCの両方を正確に測定でき、特異性および堅牢性を検証することができます。

評価概要

オンラインTOCセンサーと分析装置は、測定範囲、精度、再現性に関して同様の性能仕様を持っています。そこで、一般的な有機化合物に対する測定性能を評価しました。本研究で評価した有機化合物を表1に示します。製薬用水や製造プロセスに含まれる、洗浄剤、難分解性化合物、揮発性化合物などの一般的な有機物です。

表1. 有機化合物試験

フタル酸水素カリウム (KHP)
スクロース
ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム (SDBS)
1,4-ベンゾキノ
尿素
ニコチン酸アミド
酢酸
イソプロパノール (IPA)
トリメチルアミン
CIP 200
Minnicare (ミンケア)

この評価で使用した5台の測定装置は、同じ超純水を使用してセットアップしました。また、ポンプを使って、各化合物(500ppb TOC)をすべての測定装置に並行して流しながら測定しました。各分析の前後に各測定装置を超純水でリンスし、清浄なサンプル流路を確保しました。

¹ USP <643>

² ICH Q2(R1)

結果

5台の測定装置による各化合物(500ppb TOC)のTOC測定結果を図1に示します。スクロースと1,4ベンゾキノン(USP <643> システム適合性化合物)は、すべての測定装置で良好な結果が得られました。しかし、他の化合物に関して、TOCセンサーは正確に測定することが困難でした。Anatel PAT700は、尿素の分析ができないため、尿素の測定結果はありません。

Sievers M9 と M500は、すべての化合物で安定した回収率を示しました。Mettler Toledo 5000TOCi、6000TOCi、Anatel PAT700は、多くの化合物で回収率の過不足が見られます。これは、直接導電率方式のTOCセンサーでは、有機化合物から発生した炭酸イオンと共存する導電性物質を区別できないためです。そのため、CIP 200やミンケアなどの洗浄剤に含まれるイオン性物質やクロロホルムに含まれるハロゲンが存在すると、実際の値よりもはるかに高い結果が示されます。

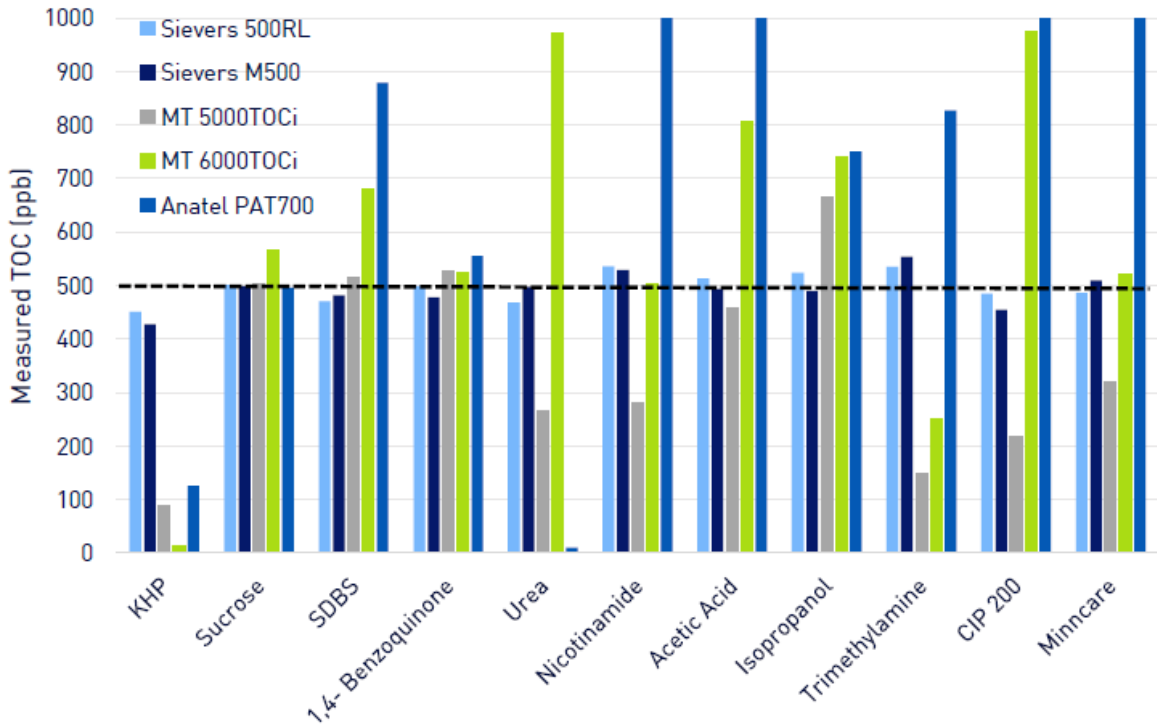


図 1. 各化合物(500ppb) TOC測定結果

まとめ

Sievers M9 と M500は、正確で堅牢なTOC分析により分析法バリデーションを実施することができ、製薬用水システムの状態を正確に評価することができます。バリデーション済みの正確な結果は、重要な意思決定、製薬用水リリース、設備のトラブルシューティング、水のモニタリングや洗浄プロセスの最適化に使用することができます。

見た目のTOCが低く表示されてしまうと、製薬用水システム中に存在する副生成物や有害物質が最終製品を汚染するリスクが生じます。一方、見た目のTOCが高く表示されてしまうと、不必要な規格外(OOS)調査に多くの時間が割かれるだけでなく、明確な根本原因が特定されない可能性があります。

TOCセンサー技術では、誤った測定値による製品安全性のリスクだけでなく、法令順守や生産効率の問題を引き起こす可能性もあります。

本研究から得られたデータは、製薬用水システム中に一般的に存在する化合物に対する実際の装置性能を示しています。Sieversのガス透過膜技術は、各化合物に対して一貫して正確な分析が可能です。TOCセンサー技術は精度に大きな差があります。TOC測定技術を導入する際には、誤った測定値によるリスクを考慮することが重要です。

和訳作成: セントラル科学株式会社