

TOC & 導電率サンプルの保管容器

1. 目的

このテストの目的は、導電率&TOCサンプルの適切な保管容器を決定することです。予備のサンプルボトルは、ステージ1 導電率試験に失敗した場合のバックアップ手段であり、5日間の保管期間におけるTOC & 導電率への影響を最小限にする必要があります。

2. 背景

2.1 規制要件

世界の製薬業界の規制では、TOC & 導電率分析のために高純度の水をサンプリングする必要があります^{1,2}。通常、シングルユースの30~40mLバイアルを使って直接サンプリングが行われます。サンプルの汚染や取り扱いが原因でTOCまたは導電率試験(例:ステージ1 導電率テスト)に失敗した場合は、再試験が必要になります。このため、重要なサンプルについては予備のサンプリングを推奨します。このテストでは、さまざまなサンプルボトルを評価して、高純度の水サンプルの収集に適したボトルを決定しました。ステージ2 導電率試験には少なくとも100mLのサンプル量が必要なため、このテストではより大きな250mL ボトルに焦点を合わせました。ボトルから溶出する有機性化合物やイオン性化合物によって短期間でサンプルが汚染されてしまう可能性があるため、サンプルボトルのテストは重要です。導電率試験では、ボトルの材質によっては空気中のCO₂(イオン性汚染物質)吸着によるサンプル汚染にも注意する必要があります。

3. テスト計画

3.1 容器の種類 / 洗浄方法 / 保管期間

5種類の250 mLプラスチックボトル、4通りのボトル洗浄方法、2通りの保管期間を評価しました。洗浄後、各ボトルのテスト溶液としてDI水(TOC 25 ppb未満、導電率 0.3 μ S/cm未満)を使用しました。サンプルを大気中のCO₂で汚染しないようにゆっくりとDI水を充填し、ヘッドスペースからのCO₂溶解を防ぐためにボトルは満杯にしました。

プラスチック容器(5種類):

- ・ 高密度ポリエチレン(HDPE) – ThermoScientific™Nalgene™^[3]
- ・ ポリプロピレン(PP) – Cole-Parmer®^[4] および Thermo Scientific™Nalgene™
- ・ フッ素化高密度ポリエチレン(FLPE) – Thermo Scientific™Nalgene™
- ・ ポリエチレンテレフタレート(PETG) – Thermo Scientific™Nalgene™
- ・ ポリスチレン(PS) – Corning®^[5]

洗浄方法(4通り):

- ・ 未洗浄 – 新品のボトルを未洗浄で使用
- ・ DIリンス – ボトルをDI水で3回洗浄
- ・ CIP-100®^[6] – ボトルを1%CIP-100®で1回、DI水で5回洗浄
- ・ CIP-200® – ボトルを1%CIP-200®で1回、DI水で5回洗浄

保管期間(2通り):

- ・ 1日間
- ・ 5日間

各サンプルを室温(約22°C)で保管しました。低温では大気中のCO₂の吸収が大幅に増加するため、導電率サンプルの冷蔵保管は推奨しません。

3.2 機器パラメータとDUCTバイアル

保管期間(1日または5日)の後、各ボトルの水をSievers* 30mL 導電率 & TOC両用 (DUCT)^[7]バイアルに注意深く移しました。DUCTバイアルはバイアル由来のTOC & 導電率のサンプル汚染を最小限に抑えるように設計されたバイアルです。各DUCTバイアルは、充填する前にサンプルにより3回共洗いしました。サンプルをボトルからバイアルに移すときは、空気が入りすぎないように細心の注意を払い、ヘッドスペースがないようにしました。各サンプルのTOCは低濃度(100 ppb未満)と予想されたため、TOC & 導電率計 Sievers M9 ラボ型で酸:0.5 µl/in、酸化剤:0 µl/minの試薬流量で測定しました。導電率測定は試薬を添加する前に実施されるため、試薬は導電率に影響を与えません。繰り返し5回測定、棄却回数0、通常モードで測定しました。

4. 使用した試験装置

- ・ TOC計 Sievers M9 ラボ型 シリアル番号:13120039
- ・ Sieversオートサンプラー シリアル番号:10040214
- ・ DataPro2ソフトウェア

5. 校正 & 校正検証

5.1 導電率校正

Sievers M9 ラボ型は、Sieversプロトコル^[8]に従って、1409 µS/cm KCl標準液を使用して導電率校正を行いました。その後、25 µS/cm HCl標準液により校正確認を行いました。結果を表1に示します。

表1. 校正後に25 µS/cm HCl 導電率標準液による校正確認を実施した結果

| 標準液濃度 | 期待値 | 測定値 | RSD (%) | 差異率(%) | 合格基準 差異率 ±2%未満 および RSD 3% 未満 |
|----------|------------|-------------|---------|--------|------------------------------------|
| 25 µS/cm | 25.0 µS/cm | 25.47 µS/cm | 0.73 % | 1.88 % | 合格 |

5.2 TOC校正

Sievers M9 ラボ型のTOC校正は、Sieversのプロトコルに従って、KHPとNa₂CO₃を用いて10 ppm 1点校正を行いました。その後、500 ppb スクロース標準液を用いて校正検証を行いました。検証結果を表2に示します。

表2. 校正後に500ppb TOC スクロース標準液を使用した校正検証結果

| 標準液濃度 | 期待値 | 測定値 | RSD (%) | 差異率(%) | 合格基準 差異率 ±2%未満 および RSD 3%未満 |
|---------|---------|---------|---------|---------|-----------------------------------|
| 500 ppb | 518 ppb | 514 ppb | 0.67 % | -0.77 % | 合格 |

6. 結果と考察

6.1 サンプル保管ボトルの導電率データ

ここに示す導電率データは、 $\mu\text{S}/\text{cm}$ 単位の温度(25°C)補正済み導電率です。以下のプロットのエラーバーは、バイアル毎の繰り返し5回測定の結果の平均から1標準偏差離れていることを示しています。

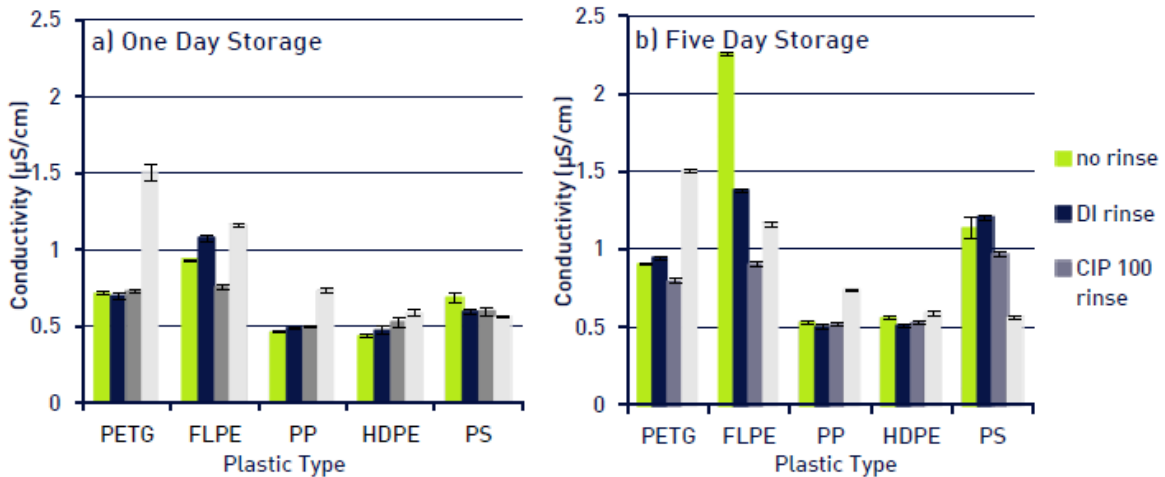


図1. 予備サンプルボトルの温度補正済み導電率 (a)保管期間1日 (b)保管期間5日
ボトルの洗浄方法は、右側の凡例に示されています

導電率に最適なボトルは、未洗浄またはDIリンスのいずれかを行ったPPとHDPEでした。CIP-100およびCIP-200で洗浄したボトルは、サンプルを充填する前にDI水で5回リンスしましたが、洗浄剤に含まれるイオン成分がプラスチック表面を汚染し、イオン性の汚染物質がサンプル中に溶出したと考えられます。CIP-200は酸性洗浄剤であるため、洗浄剤によるイオン汚染は、CIP-200で洗浄したボトルで特に顕著でした。

SUEZのアプリケーションラボでサンプリングされたDUCTバイアル内の新鮮なDI水は、平均導電率レベルが $0.284 \pm 0.008 \mu\text{S}/\text{cm}$ です^[9]。そのデータを比較すると、サンプルを充填する前にDI水でリンスしたPPボトルは、1日の保管で平均 $0.204 \mu\text{S}/\text{cm}$ 、5日間の保管で $0.214 \mu\text{S}/\text{cm}$ 、導電率が上昇しました。充填前にDI水でリンスしたHDPEボトルは、1日の保管で平均 $0.186 \mu\text{S}/\text{cm}$ 、5日間の保管で $0.223 \mu\text{S}/\text{cm}$ 、導電率が上昇しました。導電率試験では、PPボトルとHDPEボトルの両方が良好に機能し、最大5日間の保管でもサンプル汚染が最小限に抑えられました。

6.2 サンプル保管ボトルのTOCデータ

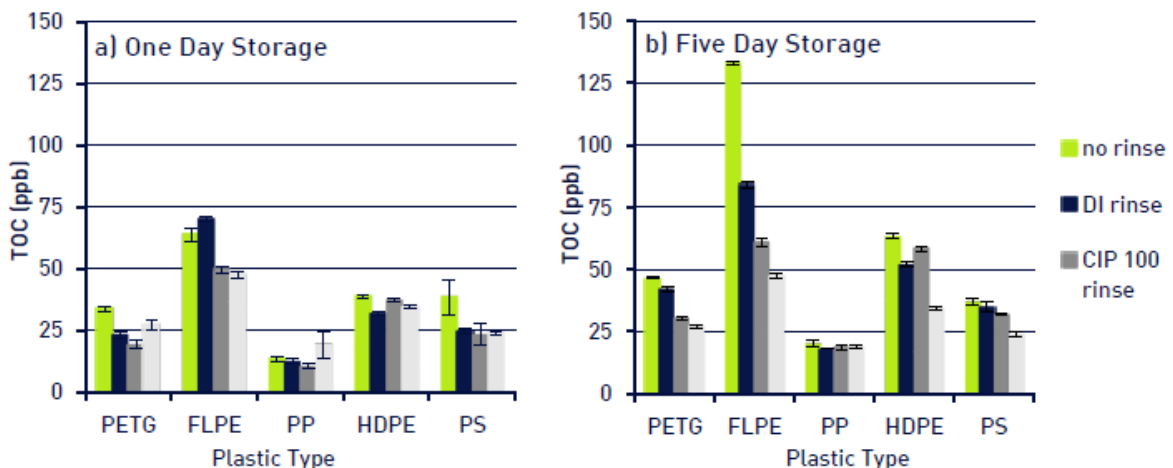


図2. 予備サンプルボトルのTOC濃度 (a)保管期間1日間 (b)保管期間5日間
ボトルの洗浄方法は、右側の凡例に示されています

TOCにおいては、PPボトルが最も優れていました。どの洗浄方法においても、保管期間1日と5日のTOCの差がありませんでした。DUCTバイアルでサンプリングされた新鮮なDI水は、TOCが 12.0 ± 1.4 ppbです。そのデータを比較すると、サンプルを充填する前にDI水でリンスしたPPボトルは、1日の保管で平均0.5 ppb、5日間の保管で6.5 ppb、TOCが上昇しました。これらの保管中のTOC増加は、一般的な製薬用水の基準値と比較してごくわずかであるため、PPボトルがTOCサンプルの保管に適していることを示しています。

6.3 さまざまなポリプロピレンボトルのTOC&導電率データ

TOC&導電率のデータに関して、ポリプロピレンの再現性を確認するために、さまざまなメーカーのPPボトルをテストする必要があると判断されました。上記でテストしたのと同じメーカー(A社)のロット2種類と別メーカー(B社)のPPボトルを、同様の保管期間でテストを行いました。これらの3セットのボトルについては30日間の保管テストも行いました。ボトルをDI水で3回洗浄することが最良の洗浄方法であることが上記のテストで示されたため、このテストでは充填前にすべてのボトルをDI水で3回洗浄しました。

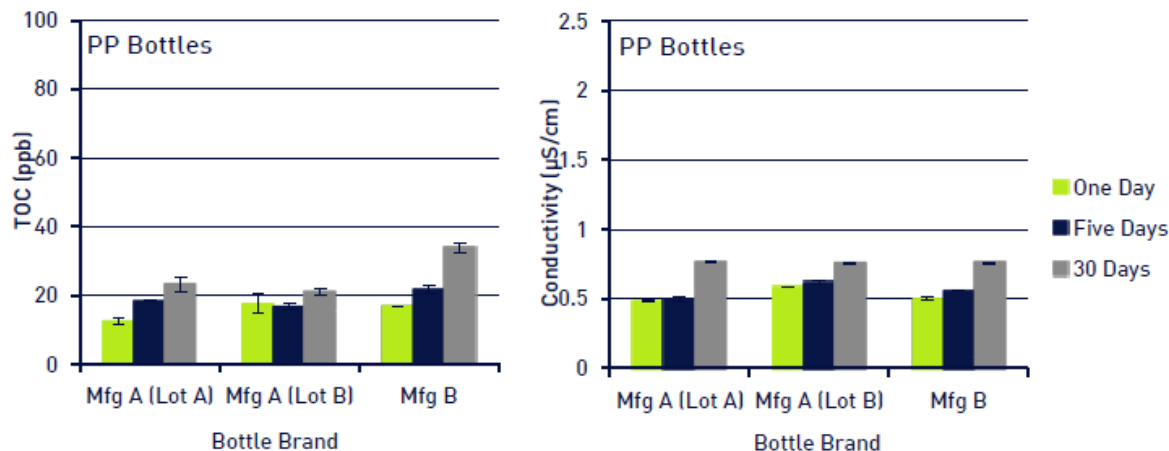


図3. PPボトルの、各メーカー、各ロット、各保管期間(1日、5日、30日)後のTOC&温度補正済み導電率
すべてのボトルは充填する前にDI水で3回洗浄しました

保管期間1日と5日においては、PPボトルのメーカーやロットによる大きな違いはありませんでした。A社のロットBの導電率は、A社のロットAやB社よりもわずかに高かった(保管期間1日で $0.61 \mu\text{S}/\text{cm}$ 、保管期間5日で $0.65 \mu\text{S}/\text{cm}$)ですが、それでもHDPE以外も他のプラスチックよりは低くなりました。ただし、すべてのロットおよびメーカーのPPボトルのTOCは、すべての保管期間でHDPEボトルよりもはるかに低く、PPが予備のサンプルボトルに最適であることが再確認されました。保管期間30日では、導電率はすべてのPPボトルで $0.8 \mu\text{S}/\text{cm}$ 未満であり、TOCは21 ppb(A社ロットB)~33.8 ppb(B社)でした。

7. 結論

4通りの洗浄方法と2通りの保管時間で5種類のサンプルボトルをテストした結果、ポリプロピレンボトルが他のボトルよりも優れており、5日間の保管後でも、導電率&TOCの両方へ与える影響が最小限であることが明確になりました。ボトルの最良の洗浄方法は、サンプルを充填する前にDI水で3回洗浄することです。

ポリプロピレンは、TOC&導電率の汚染を最小限に抑えるだけでなく、 $0 \sim 135^\circ\text{C}$ で安定しているため、高温(80°C)の予備サンプルを収集するユーザーにも適しています。一方、PETGボトルは 70°C で変形するため、サンプルボトルとしては推奨しません。

参考文献

1. USP <645> Water Conductivity
2. USP <643> Total Organic Carbon
3. Nalgene™ Labware by Thermo Scientific™: www.thermoscientific.com
4. Cole-Parmer®: www.coleparmer.com
5. Corning® Life Sciences: www.corning.com
6. Steris Life Sciences: www.sterislifesciences.com
7. Sievers Certified Dual Use Conductivity and TOC Vial, Part Number: HMI 77500-01
8. Sievers M9/M9e TOC Analyzers Operation and Maintenance Manual. 1.4 Rev. 10 Firmware. DLM 77000-01 EN Rev D.
9. SUEZ Test Report: DUCT Vial Performance and Stability.

(翻訳: セントラル科学株式会社)