洗浄バリデーションアプリケーション：Sievers M9 型を使用した0.2M 水酸化カリウムのTOC測定

目的

このアプリケーションノートでは、TOC計 Sievers* M9 型において、TOCと導電率測定機能を使用することで、一般的な洗浄剤である0.2M 水酸化カリウムの残留濃度を測定できることを示しています。

背景

水酸化カリウムは、製薬業界で製品切替時の製造装置の洗浄に一般的に使用される洗浄剤です。洗浄バリデーションでは、設備の最終リンス水に洗浄剤が残留しているかどうかを判断することが重要です。水酸化カリウムは炭素を含まないためTOCでは検出できませんが、導電率によって効果的に検出されます。ただし、水酸化カリウムには微量な残留有機物が存在することが多く、導電率では検出できず、適切に洗浄しないと製品品質に影響を与えるリスクがあります。したがって、水酸化カリウム中の残留有機物の検出は、洗浄プロセスを評価するために役立ちます。このアプリケーションノートで示されたデータは、Sievers M9 型を使用した水酸化カリウム中のTOCと導電率の同時測定の利点を示しています。

準備

酸性化（pH 1.78）した0.2M 水酸化カリウム溶液の予備分析では、0.2M 水酸化カリウムが質量で約3.7%の炭素を含んでいることがわかりました。酸性化されていない0.2M 水酸化カリウムを分析したところ、導電率は4.4 µS/cmでした。これらの炭素濃度と導電率の予備分析結果を用いて、以下の実験を計画しました。

TOCの測定

1 ppm 0.2M 水酸化カリウムの原液に4つの濃度のKHP（0.5 ppm、1 ppm、5 ppm、20 ppm）を添加して、さまざまなTOC濃度の溶液を調製しました。KHP溶液は、1,000 ppmの原液を使って調製しました。1 ppm 0.2M 水酸化カリウム溶液の予想TOC濃度は、酸性化された0.2M 水酸化カリウムの予備分析の結果で得られた、炭素含有量（3.7%）に基づいています。

M9 型の自動試薬機能を使用して、最適な試薬流量を決定しました。この機能は、洗浄バリデーションのように、TOC濃度が未知のサンプルを測定するための時間を短縮します。TOC測定に最適な試薬流量を表1に示します。

導電率の測定

20 µS/cmの原液を希釈して、4つの導電率濃度の0.2M 水酸化カリウム溶液を調製しました。20 µS/cmの原液は、酸性化されていない0.2M 水酸化カリウムを0.1 %に希釈して測定した際に得られる導電率 4.4 µS/cmに基づいています。導電率測定に最適な試薬流量を表2に示します。すべてのサンプルは、清浄なガラス容器で調製を行い、すぐにSieversプレクリンTOCバイアル(10ppb 未満洗浄保証)に移しました。すべてのサンプルは、4 回測定、0 回棄却の条件で測定しました。

表1. TOC測定に最適な試薬流量

濃度 (ppm)	酸 (µl / min)	酸化剤 (µl / min)
1 ppm 0.2M KOH	1	0
1 ppm 0.2M KOH + 0.500 ppm KHP	1	0.1
1 ppm 0.2M KOH + 1 ppm KHP	1	0.2
1 ppm 0.2M KOH + 5 ppm KHP	1	1.0
1 ppm 0.2M KOH + 20 ppm KHP	1	3.1

表2. 導電率測定に最適な試薬流量

濃度 (ppm)	酸 (µl/min)	酸化剤 (µl/min)
0.5 - 20	0.1	0

分析装置

- TOC計 Sievers M9 ラボ型　S/N：1611-2048
- Sievers オートサンプラー　S/N：14030016
- DataPro2 ソフトウェア

校正と検証

TOC校正

Sievers M9 型は、多点校正プロトコルを使用して校正を行いました。校正結果を下の表3に示します。校正はTCチャンネルとICチャンネルの両方で実施します。校正結果は基準内であり、R^2 値は1.0であり測定範囲全体において良好な直線性を示しています。

表3. 0 - 50 ppm校正の結果

標準液 (ppb)	測定値 (ppb)	RSD(%)	調整済みTOC (ppb)
ブランク	18.0	1.11	15.3
250	262	0.22	271
1000	967	0.62	1010
5000	4820	0.32	5050
10000	9580	0.47	10000
25000	23900	0.64	25200
50000	47500	0.21	47000
10000 IC	9580 IC	0.16	10300 IC

TOC検証

2 ppm スクロース標準液を使用して、校正検証を実施しました。検証結果を表4に示します。

表4. 2 ppm TOC スクロース標準液の検証結果

標準液濃度	期待値	測定値	RSD(%)	差異率 (%)	差異率 ≦±2% および RSD ≦3% ?
2 ppm TOC	2.00 ppm	2.020 ppm	0.29%	0.01%	はい

結果と考察

KHPを添加した1 ppm 0.2M 水酸化カリウムの測定結果を表5、直線性試験の結果を図1に示します。

表5. 0.2M 水酸化カリウムおよび KHP(0.5、1、5、20 ppm)のTOC測定結果

予想TOC (ppm)	TOC濃度 (ppm)	標準偏差 (ppm)	RSD (%)	差異率 (%)
1 ppm 0.2M KOH	1.02	0.02	1.20%	2%
1 ppm 0.2M KOH + 0.500 ppm KHP	1.54	0.02	1.20%	3%
1 ppm 0.2M KOH + 1 ppm KHP	2.09	0.01	0.46%	4%
1 ppm 0.2M KOH + 5 ppm KHP	6.25	0.04	0.56%	4%
1 ppm 0.2M KOH + 20 ppm KHP	21.6	0.08	0.38%	3%

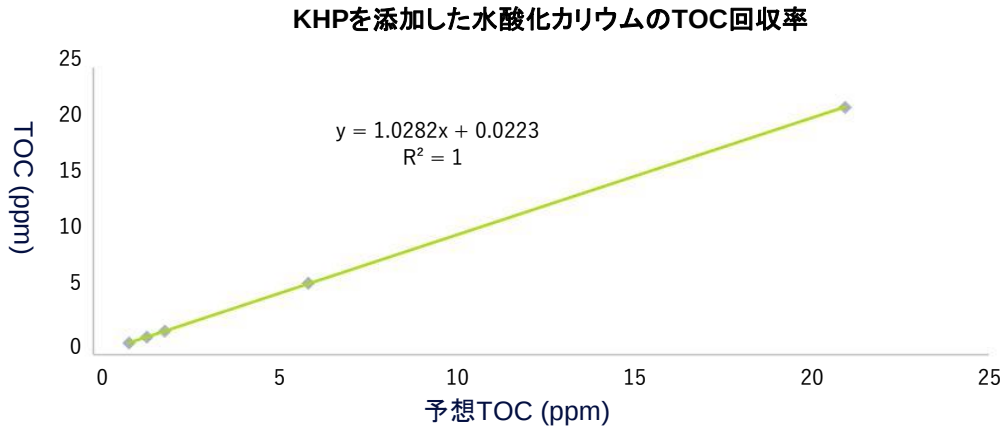

図1. 0.2M 水酸化カリウム / KHPの直線性試験結果

KHPを添加した0.2M 水酸化カリウムのTOC回収率は、0.5～20 ppmの範囲で非常に良好な直線性（R^2 = 1）を示しました。0.5 ppm 0.2M 水酸化カリウムのTOCは1020 ±12.6 ppbであり、これはSievers M9型の検出限界(0.03 ppb)の30,000倍を超えています。したがって、Sievers M9 型を使用したTOC測定では、微量の0.2M 水酸化カリウムは影響を与えないことを示しています。

0.5～20 µS/cmの範囲の水酸化カリウムの導電率測定結果を表6、直線性試の結果を図2に示します。

表6. 0.5-20 µS/cm 0.2M 水酸化カリウムの導電率測定結果

予想導電率 (µS/cm)	導電率結果 (µS/cm)	標準偏差 (µS/cm)	RSD (%)
0.5	0.1	0.03	4.19
1	0.3	0.003	0.35
5	4.4	0.02	0.38
25	25.9	0.13	0.48

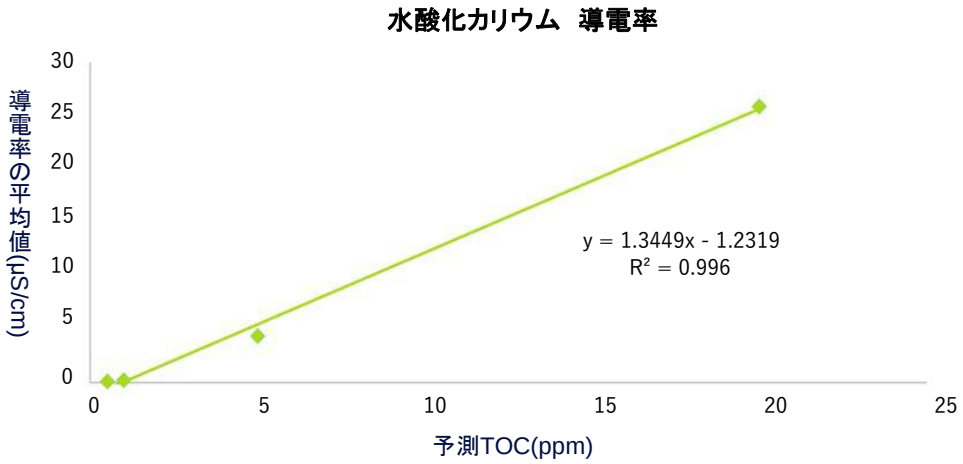

図2. 0.2M 水酸化カリウムの導電率の直線性試験の結果

0.2M 水酸化カリウムの導電率と濃度の関係は、0.5～20 µS/cmの範囲で非常に良好な直線性（R^2 = 0.996）を示しました。1 µS/cm 0.2M 水酸化カリウムの導電率は0.1±0.03 µS/cmで、Sievers M9 型の検出限界(0.01 µS/cm)の10倍を超えています。したがって、これらのデータは、Sievers M9 型の導電率測定機能を使用して0.2M 水酸化カリウムを正確に検出できることを示しています。

結論

Sievers M9 型は導電率とTOCの両方を同時測定できるため、洗浄バリデーションにおいて残留洗浄剤を効果的に検出できます。市販の塩基性洗浄剤である水酸化カリウムは、Sievers M9 型の導電率測定機能を使用して0.5 µS/cm以上の濃度を検出することができます。微量の0.2M 水酸化カリウムに添加した0.5～20 ppm KHPの測定においてTOCの直線性（R^2 = 1）が示されたため、水酸化カリウムのマトリックス効果がTOC測定に与える影響が最小限であることを示しています。水酸化カリウムには有機物が含まれていないため、微量の0.2M 水酸化カリウムをTOCを使用して検出することは困難ですが、TOCと導電率を組み合わせることより、潜在的な汚染物質を検出することができます。その結果、Sievers M9 型は、無機物と有機物の両方の洗浄プロセスを検証するときに推奨されます。

お問い合わせ

セントラル科学株式会社
本　　社 〒112-0001 東京都文京区白山5-1-3東京富山会館ビル TEL. 03(3812)9186(代)
FAX. 03(3814)7538
大 阪 支 店 〒532-0003 大阪市淀川区宮原4-6-18新大阪和幸ビル TEL. 06(6392)1978(代)
名古屋支店 〒460-0007 名古屋市中区新栄2-1-9雲竜フレックスビル西館 TEL. 052(265)9370(代)
九州営業所 〒812-0013 福岡市博多区博多駅東2-18-30八重洲博多ビル TEL. 092(475)4621(代)
URL https://aqua-ckc.jp/