

製薬用水向け TOC分析装置とTOCセンサーの比較

Application Note

背景

ランカスター (Lancaster) 研究所のJon S. Kauffman, PhD.は、医薬品用に設計されたオンラインTOC計を用いた、製薬用水系に存在する可能性の高い有機化合物の回収率試験の結果を2006年に発表しました¹。TOC測定技術が異なると、測定器がUSP/EPシステム適合性試験を満たしているにも関わらず、有機化合物の回収率に差があることが示されています。

本研究では以下の結論に至りました；

「TOC分析法の堅牢性のバリデーションは、あらゆるオンラインTOC計、特に製薬用水のリアルタイムリリースシステムには不可欠である。USP <643>またはEP 2.2.44の仕様を満たしても、リスクを排除できない可能性がある。」

このアプリケーションノートでは、TOCセンサー Sievers* CheckPoint を使ってKauffmanが行った有機化合物の回収率試験を再現した結果を報告します。

TOCセンサー CheckPoint

CheckPointは、高速応答性をもつ軽量なTOCセンサーです。TOCセンサーはKauffmanの研究で用いられた部分酸化 + 直接導電率測定方式(DC/UV)と同様の設計です。CheckPointには、UVリアクターの前後に導電率セルが組み込まれています。ペリスタポンプによって流速0.5 mL/minでサンプルを流します。他の連続フロー分析の直接導電率方式の測定器と同様に、CheckPoint は、有機化合物の種類によって回収率が異なります。

表1. 本研究で使用したTOC計と測定原理

TOC計	測定原理
Sievers 500 RL	MC/UV
Sievers 900	MC/UV + 過硫酸塩
Thornton 5000TOC	DC/UV 迅速検出
Anatel A643	DC/UV
CheckPoint	DC/UV

MC：ガス透過膜式導電率測定方式

DC：直接導電率測定方式

Sievers*のTOC測定技術

CheckPoint以外の測定器は、ランカスター研究所による2006年の論文に記載されたものと同様のTOC計を使用しました。Kauffmanの論文では、Sievers 500 RL (MC/UV)、Sievers 900 (MC/UV + 過硫酸塩)、Thornton 5000TOC (DC/UV 迅速検出)、Anatel A643 (DC/UV)が使用されました(表1)。

各測定器は、メーカー推奨に従って校正しました。試験した有機化合物、測定条件(溶存酸素濃度 > 3ppm)、水の導電率(CO₂由来の0.3 μS/cm)は、Kauffmanによる試験と同じ条件に揃えました

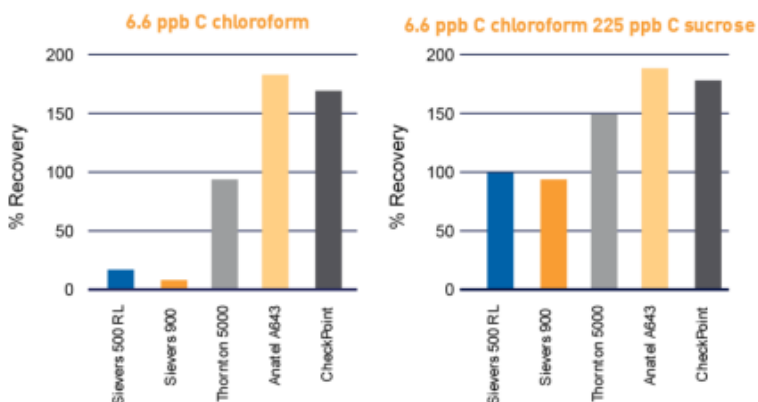


図1. クロロホルムおよびクロロホルム+スクロースの回収率

結果

Kauffmanの研究と同様に、直接導電率測定方式のTOCセンサー（A643、5000TOC、CheckPoint）は、クロロホルムおよびクロロホルム+スクロースの分析に対して100%を超える回収率が得られました（図1）。2つのガス透過膜式導電率測定方式のTOC分析装置の回収率は100%に非常に近い数値を示しました。直接導電率測定方式による塩素系有機化合物の回収率が高いのは、酸化工程で塩酸が生成されるため、CO₂単体よりも高い導電率を示すためです。この干渉は有機ハロゲン化合物に限定されるものではありません。

図2は、500ppb Cのニコチン酸アミドの回収率を示しています。CheckPointとA643は、酸化工程で硝酸が形成されるため、窒素含有化合物の回収率は約150%を示しました。5000TOCでは、回収率が低くなりましたが、酸化が不完全である可能性が高いです。ガス透過膜式導電率測定方式のTOC分析装置では、この化合物の回収率は100%に近い値を示しました。

直接導電率測定方式の測定器では、導電性有機化合物であるトリメチルアミンや酢酸は、クロロホルムの回収率結果とは対照的に、回収率が低くなったり、測定値がマイナスになったりしました（図3）。酸化分解前でも有機化合物がイオン化するため導電率は～0.3 μS/cmを示しました。5000TOC、A643、CheckPointで酸化分解後の導電率を測定したところ同様の値かそれ以下の値が測定され、回収率も低い値またはマイナスを示しました。ガス透過膜式導電率測定方式のTOC分析装置は、これらのサンプルに対しても100%に近い回収率を示しました。

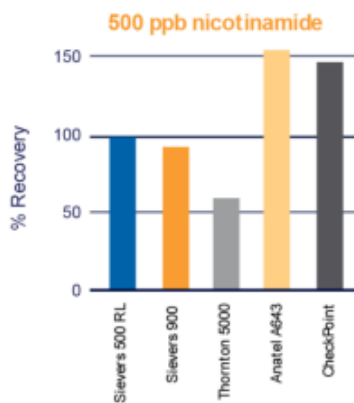


図2. ニコチン酸アミドの回収率

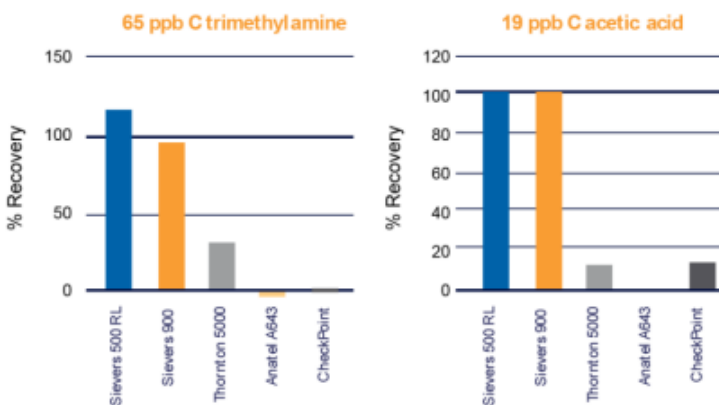


図3. 導電性有機化合物の回収率

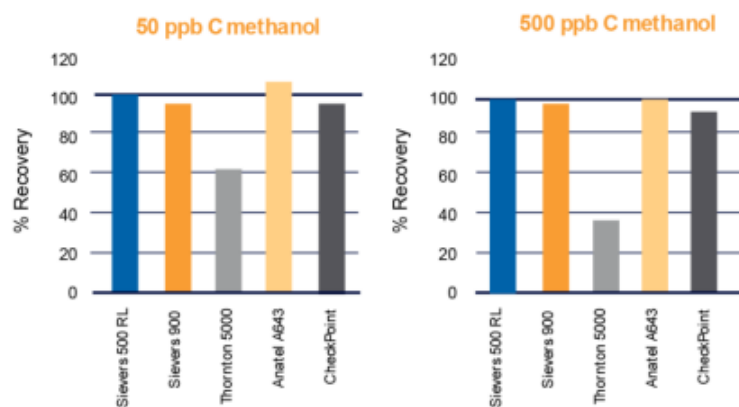


図4. メタノール（50ppb/500ppb）の回収率
A643は直線性を示しませんでした

Kauffmanの研究で驚くのは、単純アルコールを測定した際の直接導電率測定方式のTOCセンサーの性能の差です。図4に示すように、5000TOCはメタノールの回収率が50ppb、500ppbの両方ともに低くなり直線性も得られませんでした。一方で、A643、CheckPoint、ガス透過膜式導電率測定方式の測定器は、両方の濃度で100%に近い回収率を示しました。2-プロパノールの試験では、5000TOCも100%を超える回収率を示し、メタノールの分析結果とは対照的な結果となりました（図5）。以上の結果から回収率は化合物の種類に依存すると予想されます。

直接導電率測定方式のTOCセンサーは、有機化合物により誤った測定値を示し、5000TOCでは直線性のない結果も得られましたが、すべてのモデルがシステム適合性試験に合格しました（図6）。

まとめ

直接導電率測定方式のCheckPointは、5000TOCやA643と同様に、有機化合物の種類に応じて、回収率が高くなったり低くなったりしました。ガス透過膜式導電率測定方式のTOC分析装置は、CO₂選択性に優れておりTOC測定の精度が高いため、Sievers 500 RLはリアルタイムリリースに、Sievers 900は洗浄バリデーションに最適です。

CheckPoint は、プロセスのトレンド分析や一般的なモニタリングのために有効なツールです。

参考文献

1. Kauffman, Jon S. PhD., "Validating On-line TOC Analyzers for Real-Time Release," Pharmaceutical Manufacturing, November/December 2006.
(See the corrected version of this article at http://www.pharmamanufacturing.com/Media/MediaManager/Validating_LancasterLabs_TOC.pdf)
(翻訳：セントラル科学株式会社)

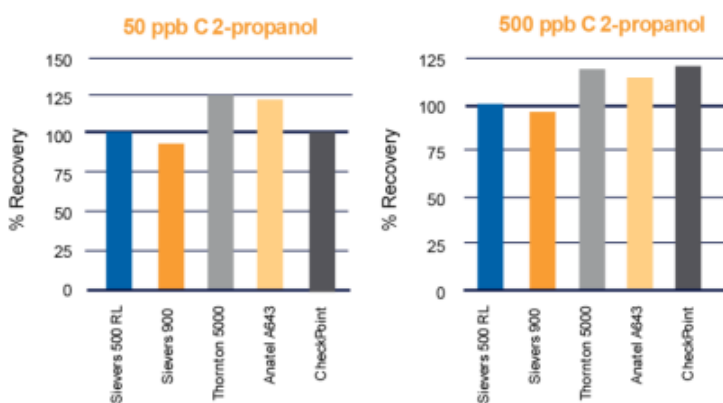


図5. 2-プロパノールの回収率

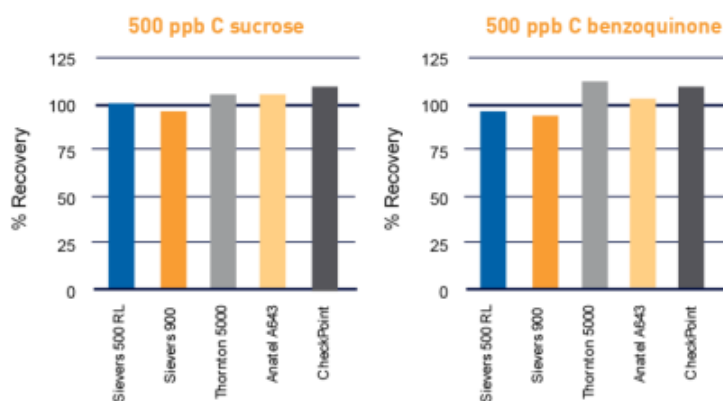


図6. 500ppbスクロースと500ppbベンゾキノンの回収率
全てのモデルで85~115%の回収率を示しました