

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 水酸化ナトリウムのTOC測定

Application Note

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 水酸化ナト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

水酸化ナトリウムは、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。水酸化ナト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できます。ただし、水酸化ナト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、水酸化ナト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るデータは、Sievers M9型を使用した水酸化ナトリウム中のTOCと導電率の同時測定のメリットを示しています。

準備

酸性化（pH 1.68）した0.2M 水酸化ナトリウム溶液の予備分析では、0.2M 水酸化ナトリウムが質量パーセントで約2.8%の炭素を含むことがわかりました。酸性化されていない0.2M 水酸化ナトリウムを分析したところ、導電率は3.4 $\mu\text{S}/\text{cm}$ 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

0.5 ppm 0.2M 水酸化ナトリウムの原液に4つの濃度のKHP（0.5 ppm、1ppm、5ppm、20ppm）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、20,000ppmの原液を使って調製しました。0.5ppm 0.2M 水酸化ナトリウム溶液の予想TOC濃度は、酸性化された0.2M 水酸化ナトリウムの予備分析の結果で得られた、炭素含有量（2.8%）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 $\mu\text{S}/\text{cm}$ の原液を希釈して、4つの導電率濃度の0.2M 水酸化ナトリウム溶液を調製しました。20 $\mu\text{S}/\text{cm}$ の原液は、酸性化されていない0.2M 水酸化ナトリウムを0.1%に希釈して測定した際の導電率（3.4 $\mu\text{S}/\text{cm}$ ）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)
0.5 ppm 0.2M NaOH	1	0
0.5 ppm 0.2M NaOH + 0.500 ppm KHP	1	0
0.5 ppm 0.2M NaOH + 1 ppm KHP	1	0.2
0.5 ppm 0.2M NaOH + 5 ppm KHP	1	0.9
0.5 ppm 0.2M NaOH + 20 ppm KHP	1	3.1

分析装置

- TOC計 Sievers M9 ラボ型 S/N : 1401-0043
- Sievers オートサンプラー S/N : 09040005
- DataPro2 ソフトウェア

校正と検証

TOCの校正

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2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、R²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2. 0～50ppmの校正結果

標準液 (ppb)	測定値 (ppb)	RSD (%)	調整済みTOC (ppb)
ブランク	31.0	3.69	35.5
250	243	1.26	252
1000	974	0.47	1000
5000	4910	0.24	5040
10000	9840	0.12	10100
25000	24600	0.47	25200
50000	47800	0.12	49000
10000 IC	10300 IC	0	10300 IC

TOCの検証

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3に示します。

表3. 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 (%)	合否判定 差異率 ≤ ±2% および RSD ≤ 3% ?
2 ppm TOC	2.00 ppm	2.010 ppm	0.29%	- 0.28%	合格

結果と考察

KHPを添加した0.5 ppm 0.2M 水酸化ナトリウムの測定結果を表4、直線性試験の結果を図1に示します。

表4. 0.2M 水酸化ナトリウムおよび KHP(0.5、1、5、20 ppm)のTOC測定結果

濃度 (ppm)	TOC濃度 (ppm)	標準偏差 (ppm)	RSD (%)	差異率 (%)
0.5 ppm 0.2M NaOH	0.582	0.01	2.2%	15%
0.5 ppm 0.2M NaOH + 0.500 ppm KHP	1.25	0.02	1.2%	22%
0.5 ppm 0.2M NaOH + 1 ppm KHP	2.15	0.01	0.45%	36%
0.5 ppm 0.2M NaOH + 5 ppm KHP	6.27	0.03	0.57%	13%
0.5 ppm 0.2M NaOH + 20 ppm KHP	22.6	0.08	0.36%	10%

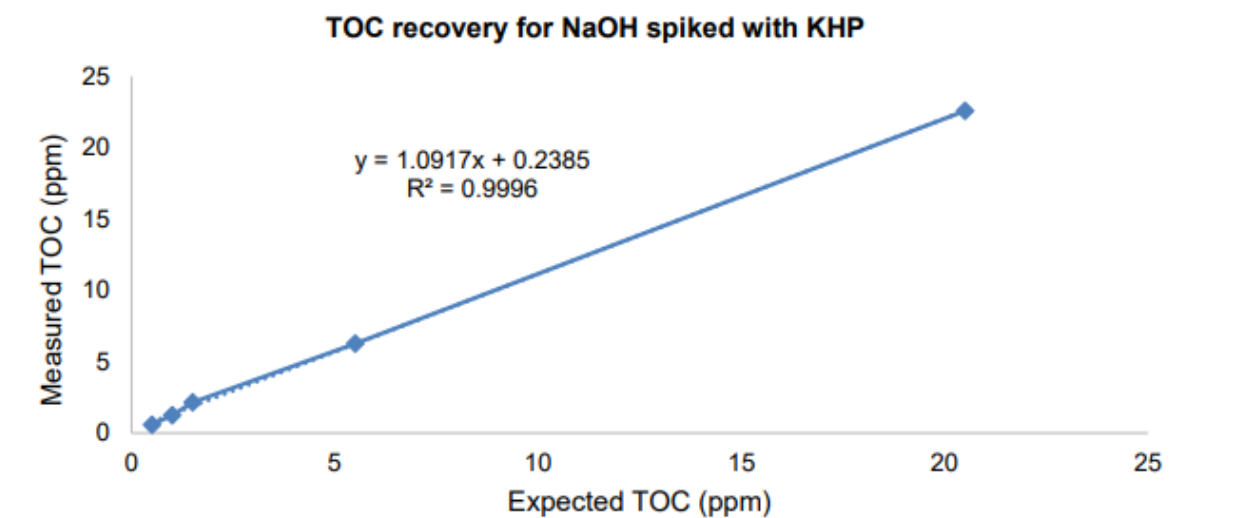


図1. 0.2M 水酸化ナトリウム / KHPの直線性試験結果

KHPを添加した0.2M 水酸化ナトリウムのTOC回収率は、0.5～20 ppmの範囲で非常に良好な直線性（ $R^2 = 0.9996$ ）を示しました。0.5 ppm 0.2M 水酸化ナトリウムのTOCは582 ±13 ppbであり、これはSievers M9 型の検出限界(0.03 ppb)の16,000倍以上です。したがって、Sievers M9 型を使用したTOC測定では、微量の0.2M 水酸化ナトリウムは影響を与えないことを示しています。

0.5～20 μ S/cmの濃度範囲における水酸化ナトリウムの導電率測定値を表5、直線性試験の結果を図2に示します。

表5. 0.5～20 μ S/cm 0.2M 水酸化ナトリウムの導電率測定結果

予想導電率 (μ S/cm)	導電率結果 (μ S/cm)	標準偏差 (μ S/cm)	RSD (%)
0.5	0.1	0.02	3
1	0.4	0.02	2.1
5	5.8	0.06	1
25	22.8	0.08	0.28

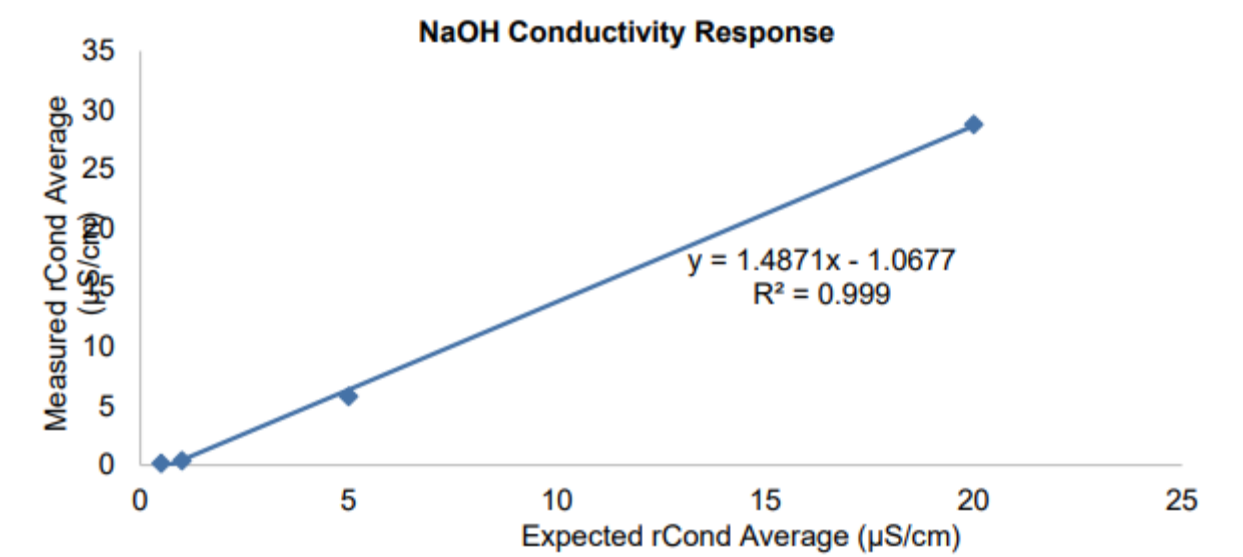


図2. 0.2M 水酸化ナトリウムの導電率の直線性試験の結果

0.2M 水酸化ナトリウムの導電率と濃度の関係は、0.5～20 μS/cmの範囲で非常に直線的（ $R^2 = 0.999$ ）でした。0.5 μS/cm 0.2M 水酸化ナトリウムの導電率は $0.1 \pm 0.02 \mu\text{S/cm}$ で、Sievers M9 型の検出限界($0.01 \mu\text{S/cm}$)の10倍以上です。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 水酸化ナトリウムを正確に検出できることを示しています。

まとめ

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ナトリウムは、Sievers M9型の導電率測定機能を使用して0.5 μS/cm以上の濃度を検出できます。微量の0.2M 水酸化ナトリウムに添加した0.5～20 ppm KHPの測定においてTOCの直線性（ $R^2 = 0.9996$ ）が示されたため、水酸化ナト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。水酸化ナトリウムには有機物が含まれていないため、微量の0.2M 水酸化ナトリウムを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。

（翻訳：セントラル科学株式会社）