

TOC & 導電率を使用した リアルタイム・低流量な医薬品の洗浄性評価 Application Note

はじめに

医薬品製造のための堅牢な洗浄プロセス設計は、洗浄バリデーションのために重要です。従来、医薬品製造の洗浄プロセス設計では、最も高い効力または毒性を持つ医薬品有効成分

(API) を最大許容キャリーオーバー (MAC) 基準値以下にまで低減させることに焦点が当てられていました。米国食品医薬品局 (FDA) や業界の専門家は、バリデーションされた洗浄プロセスについて、リスクを低減し、プロセス制御とプロセス理解を実証することにさらなる重点を置くようになりました。バリデーションされた洗浄プロセスを開発する際、リスク低減のために新たに注目されているのが、総合的洗浄性とマスターソイルの特定という概念です。¹

従来の総合的洗浄性評価では、潜在的な物質を個々に分けて考え、ワーストケースの洗浄条件 (濃度、温度など) における、洗浄完了までの時間に基づいてすべての物質をランク付けしていました。洗浄完了までの時間に基づいてマスターソイルが設定され、マスターソイルの低減を中心に洗浄プロセスが最適化されます。この方法は、マスターソイルを減らすことで、他のすべての化合物が低減されることを想定しています。従来の洗浄性研究では、ランク付けのための定性的指標として目視による洗浄評価を行ってきました。²この評価には時間と資源を大量に消費しますが、適切なサンプル頻度が得られず、目視確認による主観的なランク付けに依存する可能性があります。

そこで、TOC計 Sievers* M9型を使用して、洗浄サイクル中の設備のリンスを模倣し、洗浄性プロファイリングのために物質を定量的にランク付けする新たな洗浄性の評価方法を考案しました。この方法により、効率的かつ定量的にマスターソイルを定義し、効果的な洗浄プロセスを設計することが可能になりました。

リアルタイムの医薬品洗浄性評価

この評価では、低流量のサンプリングブロックとTOC計 Sievers M9 (オンライン&ターボ) を組み合わせて、代表的な物質をプロファイリングしました。Sievers M9のターボモードでは、4秒ごとにTOCを測定してリアルタイムにデータが得られます。ターボモードを利用することで、洗浄中の設備のリンスダウンのプロファイリングができます。低流量サンプリングブロックと組み合わせることで、リンス量や流量に制限がある場合でも、リンスダウンプロファイリングが可能です。Sievers M9の標準統合オンラインサンプラー (iOS) の最小流量は30 mL/minですが、低流量サンプリングブロックの最小流量は3 mL/minです。

この評価における新たな提案は以下の通りです。

1. ターボモードでTOC&導電率をリアルタイムに測定することで、さまざまな物質のリンスダウンプロファイリングが可能です。
2. 単なる洗浄時間ではなく、テーリングファクター (TF) に基づいた化合物のランク付けによるプロファイリングが可能です。

従来、クロマトグラフィーのパラメータであるTFは、分析対象物とカラム固定相の間の望ましくない相互作用を定量化するための指標です。この洗浄性評価では、TF指標をTOCに適用し、洗浄プロセスを最適化するためのマスターソイルを定義します (図1)。



図1. テーリングファクター (TF) ランキングポイントを示すサンプルクロマトグラム

方法

医薬品製造設備のリンスダウンを模倣するために、TOC計 Sievers M9 ポータブル型に6ポートバルブ（2ポジション）と対象の化合物を添加した2mLステンレスループを設置しました（図2a、2b）。また、HPLCポンプをバルブに接続し、2mLステンレスループからM9に超純水（UPW）を流しました。

まず、バルブをバイパスポジション（図2a）に接続して、UPWがステンレスループを通らずにM9に流れるようにしてUPWのベースラインを測定しました。UPWベースラインの読み取り値が安定したら、バルブをランポジション（図2b）に接続して、UPWがステンレスループを通過してM9に流れるようにしました。次に、M9のターボモードを使用して、TOCと導電率を測定し、各化合物の洗浄性プロファイルを作成しました。以下の化合物を分析しました。

- ・ デンプン
- ・ 乳糖
- ・ イブプロフェン
- ・ ウシ血清アルブミン（BSA）
- ・ ヘモグロビン
- ・ エタノール

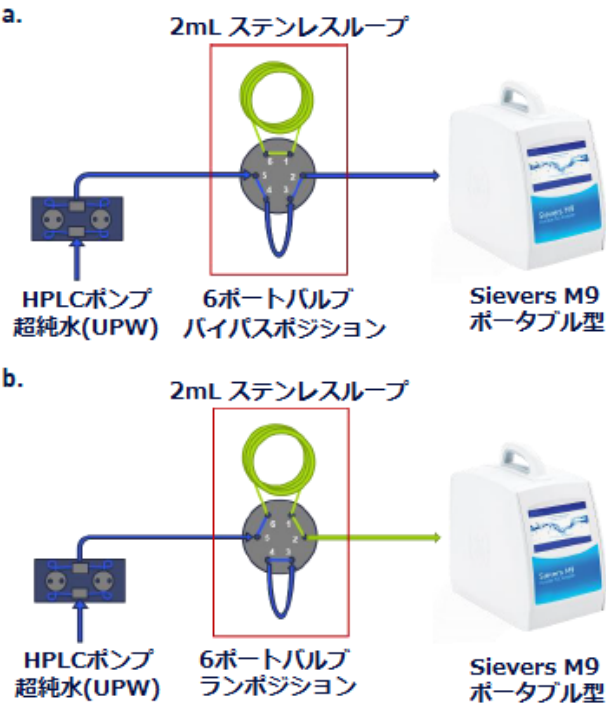


図2a. バルブバイパスポジション
図2b. バルブランポジション

結果

各物質におけるTOCと導電率によるリアルタイム・低流量の洗浄性プロファイルを図3と図4に示します。図4では、低濃度域の導電率プロファイルを右上に拡大表示しています。TOC TFに基づいて、洗浄性の観点からワーストケースからベストケースまで各化合物をランク付けしました（表1）。

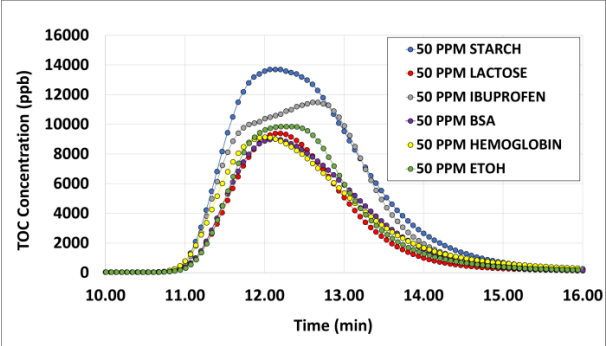


図3. Sievers M9 ターボモードによるTOCのプロファイル

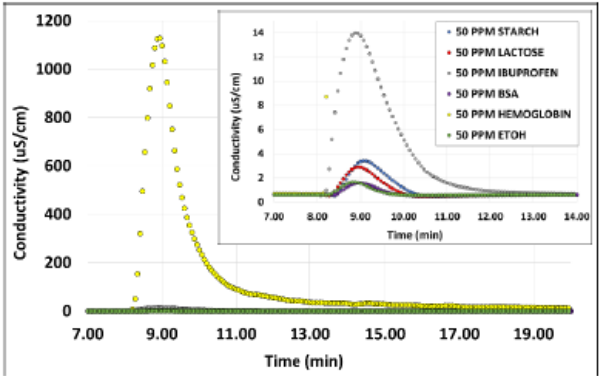


図4. Sievers M9 ターボモードによる導電率のプロファイル

表1. TFに基づく化合物プロファイルランキング

化合物	A(分)	B(分)	C(分)	TOC TF	ランク
ヘモグロビン	10.935	15.430	12.000	0.643	1
デンプン	10.988	15.010	12.130	0.619	2
BSA	11.023	14.853	12.130	0.612	3
エタノール	11.063	14.775	12.270	0.602	4
ラクトース	11.020	14.453	12.200	0.592	5
イブプロフェン	10.998	14.925	12.670	0.589	6

この評価結果から、6つの物質の中でヘモグロビンがワーストケースのマスターソイルであることが示されました（表1）。従来の洗浄プロセスの設計では、最も毒性の強い物質をイブプロフェンと定義し、その洗浄性を中心に洗浄プロセスを設計し、他の物質は重要ではないものとして無視していました。

この評価結果では、イブプロフェンが最も洗浄しやすい物質であることが示されています。洗浄プロセスの設計に従来のアプローチを採用した場合、他の物質を適切に洗浄できず、プロセスバリデーションが失敗する可能性があります。

まとめ

FDAや業界の専門家がプロセス制御と理解を実証することに重点を置くようになったため、洗浄プロセスの設計に物質の洗浄性を考慮することがこれまで以上に重要になっています。洗浄性を評価してマスターソイルを定義することは、堅牢で効果的な洗浄プロセスを設計する上で非常に重要です。

TOCのような非特異的分析方法を活用することで、洗浄性評価において効率的で定量的にワーストケースのマスターソイルを定義できるようになりました。さらに、洗浄バリデーションに非特異的分析方法を用いることで、原薬/洗浄剤/分解物/賦形剤/その他の汚染物質を含む全体をモニタリングしてプロセス制御と理解が可能になります。HPLCのような特異的分析方法では、単一の原薬や特定の対象物に関する情報しか得られず、洗浄プロセス全体を評価することは困難です。

この研究では、TOCと導電率を測定するために低流量で迅速な連続測定ができるTOC計 Sievers M9を使用して、リアルタイムの洗浄性化合物プロファイリングに成功しました。さらに、テーリングファクターを適用して、化合物プロファイルをランク付けすることで、ワーストケースであるマスターソイルを特定することにも成功しました。Sieversはその製品ラインナップを通じて、洗浄アプリケーションのニーズを満たすソリューションを提供します。

参考文献

1. "Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices." U.S. FDA Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards (CGMP), [fda.gov, www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070336.pdf](https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070336.pdf). Accessed 15 May 2018.
2. Jordan, Kelly, et al. "Cleanability of Pharmaceutical Soils from Different Materials of Construction." *Pharmaceutical Technology*, vol. 38, no. 7, 2 July 2014, www.pharmtech.com/cleanability-pharmaceutical-soils-different-materials-construction. Accessed 15 May 2018.

(翻訳：セントラル科学株式会社)