

複雑な化合物のTOC回収率：洗浄剤

Application Note

背景

洗浄バリデーションの目的は、製造設備への製品の交差汚染やキャリーオーバーの可能性を減少させることです。洗浄バリデーションでは、洗浄プロセスによって製品の残留物/潜在的な汚染物質/賦形剤を一貫して除去できることを証明する必要があります。また、洗浄剤や洗浄剤自体の分解物を除去する必要もあります。

洗浄剤は洗浄プロセスの主要パラメーターの1つです。水性洗浄剤はアルカリ性と酸性の2種類が一般的です。洗浄の主要パラメータは、時間(Time)/作用(Action)/濃度(Concentration)/温度(Temperature)の4つであり、TACTと呼ばれます。洗浄剤の主な役割は、プロセスや製品の汚れを「除去しやすい」環境を作り出すことです。汚れや洗浄剤の除去度合を測るための分析方法として全有機炭素（TOC）が一般的に使用されます。洗浄剤には通常5～10%程度の極少量の炭素が含まれます。

このアプリケーションノートでは、アルカリ性洗浄剤などの複雑な化合物を回収するための適切な手順を紹介します。これは、ICH Q2(R1)による実現可能性テストや分析法バリデーションのテンプレートとして使用できます。

TOCを使った洗浄バリデーション

アルカリ性洗浄剤は、製薬/バイオ医薬品/化粧品/医療機器/栄養補助食品/乳製品/食品/飲料業界の製造設備の洗浄に長年使用されてきました。TOCは洗浄パラメーター(TACT)のパフォーマンスを評価して制御するための信頼性の高い測定ツールです。具体的には、TOCを使用して、洗浄する設備表面に残っている有機残留物の量を測定することができます。TOCの分析技術では、サンプル中の有機物を二酸化炭素（CO₂）に完全に酸化し、発生したCO₂濃度を測定し、この応答値を炭素濃度に換算して表します。TOCはオフライン/オンライン/アットライン測定できます。

Sievers*のTOC測定技術

Sievers独自のガス透過膜式導電率検出法は、非常に信頼性の高いTOC測定法です。Sieversのガス透過膜技術は有機物が酸化されて発生したCO₂のみを選択的に取り出せます。酸/塩基/ハロゲン化合物などによる干渉を防ぎ、高感度で高精度な測定を可能にします。

洗浄剤試験標準液の作成

Sievers TOC計を使用してアルカリ性洗浄剤の回収率をテストするために、さまざまな濃度（0.3 ppm C～5 ppm C）のストック溶液を調製しました。これは、分析法バリデーションにおいては、最低5つ以上の濃度を分析して直線性を評価すべきというICH Q2(R1)の推奨事項に従って行われました。

100 ppm Cストック溶液：アルカリ性洗浄剤 1.08 mLを、乾燥した清浄な500mLのメスフラスコに添加し、低TOC水（50 ppb未満）を使って一定量に希釈しました。予備分析で、アルカリ性洗浄剤の0.01%希釈液を測定したところ、洗浄剤の炭素含有率が約4.6 %であることが分かりました。炭素含有率から、100 ppm Cの正確なストック溶液を準備しました。このストック溶液を使って5 ppm C/3 ppm C/1 ppm C/0.5 ppm C/0.3 ppm Cの溶液を調製しました。

表1に従って100mLメスフラスコを使ってストック溶液を正確に希釈しました。このテストのために、4セットのバイアル（合計20本）を用意しました。1セットは直線性試験に使用し、残りの4セットはICH Q2(R1)に基づいた、回収率/精度/再現性を評価するために使用しました。

表1. バイアルを用意するためのストック溶液の正確な量

バイアル	ストック溶液	ストック溶液の量 (mL)	総量 (mL)	TOC (ppm)
1	100 ppm C	5	100	5.0
2	100 ppm C	3	100	3.0
3	100 ppm C	1	100	1.0
4	100 ppm C	0.5	100	0.5
5	100 ppm C	0.3	100	0.3

洗浄剤標準液のTOC分析

調製した洗浄剤標準液のTOCを測定しました。各バイアルは繰り返し測定を5回行い、最初の1回は棄却しました。平均値/標準偏差/相対標準偏差を計算しました。ストック溶液の調製に使用したブランク水の平均値も最終結果に考慮しました。ブランク値は、標準液の測定結果から水のバックグラウンドを差し引くために使用されました。

直線性試験の結果

TOCブランク= 18 ppb C

理論値 ppm C	バイアルセット #1	回収率	RSD (%)
5.0	4.5	90 %	0.56
3.0	2.7	89 %	0.98
1.0	0.91	91 %	0.97
0.5	0.46	91 %	0.94
0.3	0.27	90 %	0.83
直線性 結果	R ² =0.999	スロープ =0.895	Y切片 =0.003

回収率試験の結果

TOCブランク= 17 ppb C

理論値 ppm C	バイアルセット			平均回収率
	#2	#3	#4	
5.0	101 %	105 %	94 %	97 %
3.0	105 %	85 %	92 %	87 %
1.0	102 %	115 %	101 %	101 %
0.5	104 %	96 %	99 %	96 %
0.3	101 %	102 %	107 %	97 %

まとめ

このテストの結果から、Sievers TOC計を使用することでアルカリ洗浄剤の有機物濃度を分析できることが示されました。R²値が0.999であることから、0.3~5 ppm Cの範囲で直線性があることが示されました。精度/再現性はRSDが3%未満、平均回収率が87%~101%でした。検出限界は、ストック溶液の調製に使用した試薬水の繰り返し測定結果に基づいて、9.4 ppb Cであると決定されました。

TOC分析は、洗浄剤と製品の残留物を測定することで、洗浄プロセスを監視し、全体的なリスクを軽減できる効果的な方法です。Sieversは様々な製品ラインナップを通じて、洗浄バリデーションのニーズに応えるサポートを提供します。

(翻訳：セントラル科学株式会社)

* Trademark of Veolia, may be registered in one or more countries.