



# 製薬業界における TOC 利用のための TOC 分析計およびセンサーの比較試験

## 背景

2006 年、Lancaster 研究所の Jon S. Kauffman 博士は、製薬用水に混入する可能性のある有機化合物の検出に関する試験の結果を発表しました<sup>1</sup>。本試験は製薬用として開発されたオンライン型 TOC 分析計を用いて行われました。本試験の結果から、USP および EP 適合性試験に合格している TOC 測定法でも、測定法が異なる種のある種の有機化合物においては検出結果が大幅に異なることが明らかになりました。本試験の結論は、「オンライン型 TOC システム、特に、リアルタイムで製薬水をリリースするシステムを確立させるには、頑健な TOC 分析法バリデーションが不可欠であるということであり、USP 643 または EP 2.2.44 規格を満たしていてもリスクが排除されたわけではない可能性がある」というものでした。

新たに行った本試験では、Kauffman が使用した有機化合物と同じ化合物を用いて試験を行いました。新たに GE Analytical Instruments 社の TOC センサー：CheckPoint（ポータブル型/オンライン型 TOC センサー）を加えました。

## “CheckPoint” TOC センサーのデザイン

“CheckPoint” TOC センサーは、反応が速い軽量センサーで、バッテリーでの操作が可能で、まさにポータブル型の測定器です。センサーのデザインは、Kauffman の論文に記載されている部分酸化（DC/UV Rapid）方式による直接導電率測定（DC）分析計と類似しています。CheckPoint は、2 つの伝導度セルから構成され、UV 酸化リアクターの前に 1 つ、後ろにもう 1 つのセルがあります。ペリスタルティック形式のサンプル用ポンプがサンプラーから水を吸い込み、0.5 mL/分の流速でセンサーに注入します。他の連続式直接導電率測定装置と同様に CheckPoint は、サンプル中に存在する特定の化合物に応じて酸化の程度をさまざまに変更することができます。

表 1  
本試験の測定機器

| TOC Instrument   | Method           |
|------------------|------------------|
| Sievers 500 RL   | MC/UV            |
| Sievers 900      | MC/UV-Persulfate |
| Thornton 5000TOC | DC/UV Rapid      |
| Anatel A643      | DC/UV            |
| CheckPoint       | DC/UV            |

## 本試験の測定機器

CheckPoint センサーを新たに加えた以外は、オリジナルの試験で使われた他の機器も Kauffman の論文に記載されている装置と同様の装置を用いて試験されました。Kauffman の論文に記載されている装置は、Sievers 500 RL（MC/UV）、Sievers 900（MC/UV-Persulfate）、Thornton 5000TOC（DC/UV Rapid）および Anatel A643（DC/UV）です（表 1 参照）。

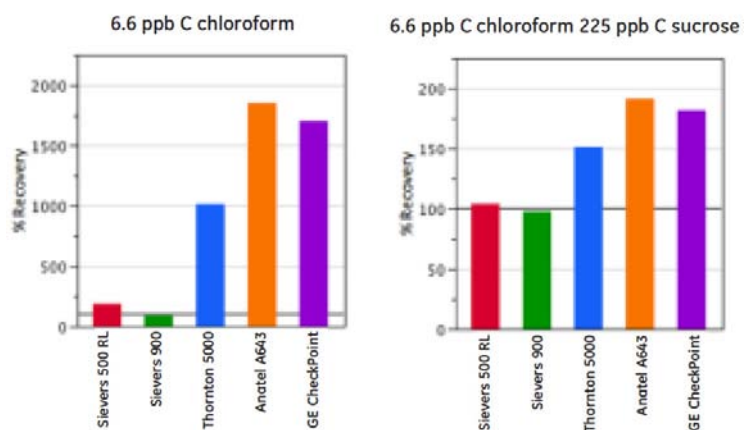


図 1. 様々な TOC 測定機器にクロロホルムを注入、およびクロロホルム+ショ糖を注入した場合の回収率

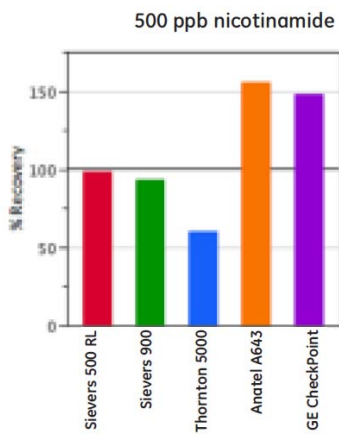


図 2. ニコチンアミドの回収率

本試験に先立ち、各製造業者の指示に従って分析計およびセンサーの校正を行いました。試験に用いた有機化合物および測定条件（溶存酸素濃度 > 3 ppm）と水の電気伝導度（CO<sub>2</sub> から 0.3 μS/cm）は Kauffman が用いたものと同じにしました。

### 結果

オリジナルの試験と同様、クロロホルム、およびクロロホルム+ショ糖の検出では、直接導電率測定センサー（A643、5000TOC、CheckPoint）では非常に高い回収率が得られました（図 1）。2 台の膜式伝導率分析計の値は、ほぼ 100%の回収率でした。直接導電率測定センサーで有機塩素化合物の回収率が高かった理由は、酸化リアクターで塩酸が生成され、CO<sub>2</sub> 単独から得られる伝導度より高い伝導度が得られたためです。この干渉はハロゲン化有機化合物に限られるものではありません。

図 2 は、500 ppb C のニコチンアミドをサンプルとした場合の回収率を示しています。CheckPoint および A643 ではこの窒素含有化合物に対して約 150%の回収率が得られます。これは酸化中に硝酸が形成されるためと考えられます。5000TOC ではニコチンアミドの回収率は低くなっていますが、この原因は不完全酸化である可能性が極めて高いと思われます。膜式導電率分析計からは 100%近いニコチンアミド回収率が得られました。

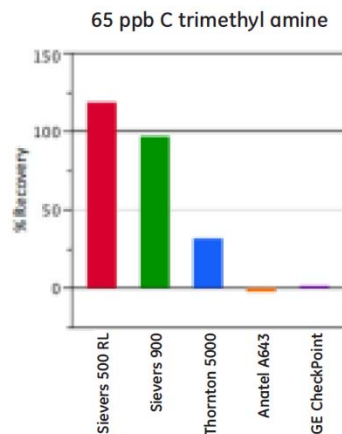


図 3. 伝導性有機的化合物の回収率

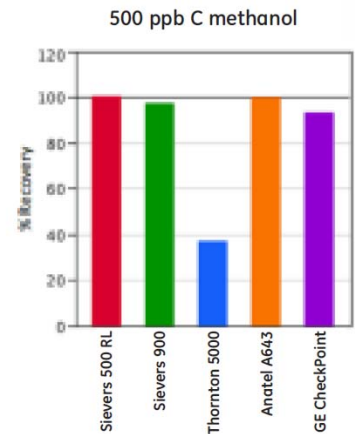
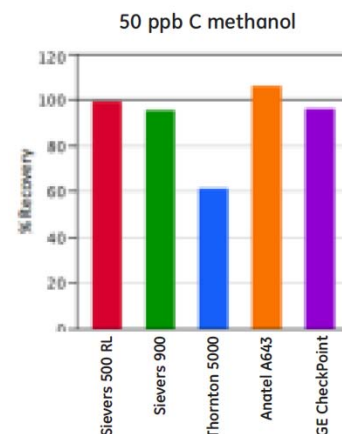
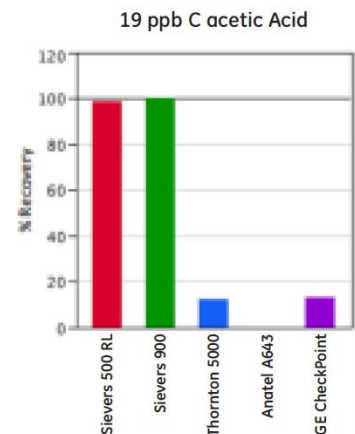


図 4. 2 種類の濃度のメタノールの回収率（A643 で非線形反応が示される）

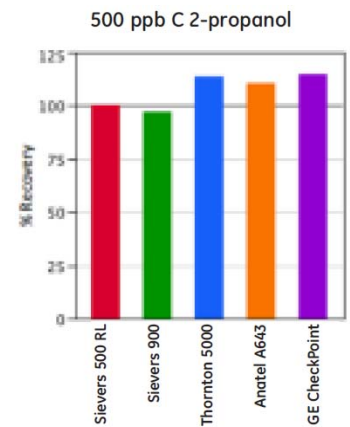
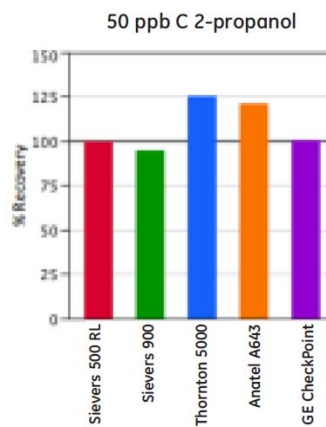


図 5. 2-プロパノールの回収率

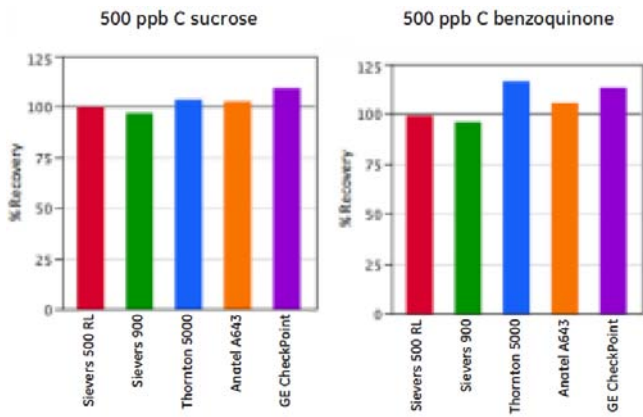


図 6. 500 ppb のショ糖と 500 ppb のベンゾキノンの回収率。いずれのモデルからも 85%~115%の反応効率が得られました。

これに対して、クロロホルムの場合は TOC の値が高く測定され、直接導電率測定センサーでは伝導性有機化合物、トリメチルアミン、酢酸の回収率は低いかマイナスの値となりました (図 3)。試験した濃度では、有機化合物をイオン化することにより約 0.3  $\mu\text{S}/\text{cm}$  の伝導度が酸化前に得られます。酸化後は、5000TOC、A643、CheckPoint の各センサーから同程度またはそれ以下の伝導度が測定され、回収率は低いかマイナスの値でした。これらのサンプルに関して、膜式導電率分析計では 100%近い回収率が得られました。

Kauffman 試験で 1 つ驚いたのは、単純なアルコールをサンプルとした場合の直接導電率測定センサー

の性能でした。図 4 に示しているように、5000TOC ではメタノール回収率は 50 ppb でも 500 ppb でも低かったのですが、A643、CheckPoint センサー、膜式導電率分析計は、両濃度ともに 100%近い回収率が得られました。5000TOC の回収率がばらつきたり低くなるのは化合物に依存するようです。2-プロパノールの場合、メタノールと同様の影響が観察されていません (図 5)。

試験した有機化合物に関して、直接導電率測定センサーでは誤って高い数値を示したり、または低く測定されることがあり、5000TOC の場合はばらつきを見せていましたが、いずれもシステム適合性試験には合格しています (図 6)。

### 結論

新たに試験した CheckPoint センサーは、直接導電率測定法を採用しているため、試験した有機化合物の種類によっては回収率が低かったり高かったりする 5000TOC および A643 と同様の結果が示されました。膜式導電率分析計は、その選択性により、より精度の高い TOC の値が得られるため、局方収載の試験、洗浄確認、プロセス管理、および規制当局への提出する書類の分析法に最も適しています。具体的には、水のリアルタイムリリースには Sievers 500 RL が、洗浄バリデーションとその検証には Sievers 900 が理想的です。CheckPoint センサーはポータブル型のため、トレンド的な一般的モニタリングを行う場合に有用なツールとなります。

- 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](http://www.pharmamanufacturing.com/Media/MediaManager/Validating_LancasterLabs_TOC.pdf))

© 2011 GEヘルスケア・ジャパン株式会社 本書の全部または一部を無断で複写複製することは、著作権法上の例外を除き、禁じられています。本書に掲載されている製品の名称、仕様などは改良のため予告なく変更される場合があります。掲載されている社名や製品名は、各社の商標または登録商標です。

GEヘルスケア・ジャパン株式会社

ライフサイエンス統括本部

〒169-0073

東京都新宿区百人町 3-25-1 サンケンビルディング

お問合せ：バイオダイレクトライン

TEL: 03-5331-9336 FAX: 03-5331-9370

e-mail: Tech-JP@ge.com



ISO 9001:2008 認証取得