

怎样的纯净才是真正 的纯净?

超纯水和清洁验证中的总有机碳 (TOC) 测定——TOC 测定是一种常见的用于检测超纯水以及清洁验证样品的手段, 即使检测在痕量范围内。该技术同样可用于分解更复杂的分子, 并能安全地对其进行测定。药典里有对 TOC 测定方法的描述和对氧化类型测定以及取样方法的概述。

文 / Arno Bayerl, Sascha Hupach

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录:
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码: 210238

在制药行业, 不同药物的生产过程使用到的水质也不同。最常见的有纯净水 (AP) 和注射用水 (WFI)。欧洲药典 (EP) 和美国药典 (USP) 都将总有机碳含量的限值设定为 0.5 mg/L。这种超纯水的 TOC 测定有两种方法, 即差值法和直接法。两种测定方法在总无机碳 (TIC) 测定的过程上有所不同。

本文作者 Arno Bayerl 是位于德国 Bruchsal 制药科技公司的清洁验证和卫生主管; Sascha Hupach 是位于德国 Duisburg 岛津公司的 TOC 产品专家。

除有机物质外, 水里还有无机碳化合物。这些无机碳化合物以溶解的 CO_2 形式存在, 也有可能以碳酸盐和碳酸氢盐的形式存在。在 TOC 测定时, 为了不将这些无机碳化合物计算在内, 必须去除 TIC。

差值法的优缺点

使用差值法时, 首先需要将所有碳组分 (有机物和无机物) 完全氧化。运载气体将 CO_2 输送到检测器, 该检测器能够测出所产生的总碳 (TC) 量。然后在接下来的分析步骤中添加所需的无机酸, 如盐酸或磷酸。这些酸能将所有碳酸盐和碳酸氢盐转化为 CO_2 , 这样一来便可得出 TIC。TC 和 TIC 之差 ($\text{TOC} = \text{TC} - \text{TIC}$) 即为 TOC 含量。

这种测定方法的缺点是误差传播, 因为通过这两个分析步骤得出的浓度差包含统计的不确定

图片来源: ©22091967 - stock.adobe.com

性。定量方法既不准确且不合适，尤其是当总 TOC 浓度很低或 TIC 浓度明显高于 TOC 时。通常，TOC 应该大于或等于 TIC 浓度。

采用直接法更精确、更快

当比率不同时，可使用直接法。样品制备时需要通过酸化样品，将 TIC 成分（碳酸盐和碳酸氢盐）转化为 CO_2 ，然后利用一种气体把样品中的 CO_2 冲洗掉。随后所有现有的碳组分都会被氧化，转化成 CO_2 ，得到不可吹出的有机碳（NPOC）。此方法的优点是更精确、更快速。然而，如果样品在除气过程中出现发泡趋势，则测出值可能低于实际值。因此，应该根据样品的性质在两种分析方法中进行选择。

下列两种方法可将碳氧化：

- 湿式氧化法：在过硫酸根离子存在的情况下，用紫外线照射样品，此时会释放出 OH 自由基。该自由基将碳组分转化为 CO_2 。

- 催化燃烧氧化法：把样品注入热的带有铂涂层的催化器中。

两种氧化法的检测限

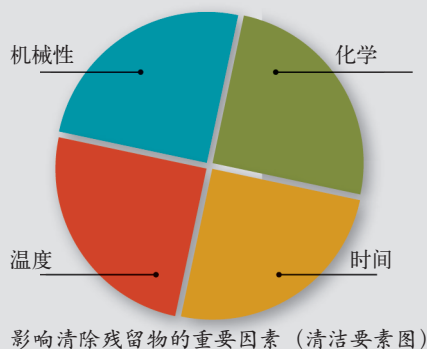
岛津公司 (Shimadzu) 在其 TOC-V 和 TOC-L 系列产品中提供了两种氧化方法。TOC-V 使用湿式氧化法。其优点是可将 20.4 mL 的大进样量注入到反应器中。这样可以得出小于 $0.5 \mu\text{g/L}$ 的最低检测限。

TOC-L 则采用催化燃烧氧化法，使用了温度为 680°C 的铂催化剂。这种氧化作用更加强大，尤其是在对颗粒进行氧化时。由于热压激增，催化燃烧氧化时的最大进样量会低于湿化氧化时的最大进样量，但也可以达到 $4 \mu\text{g/L}$

清洁因素

时间、化学、温度和机械性能发挥着至关重要的作用

无论采用哪种采样方法，尽可能高的回收率是至关重要的。汉高公司 (Henkel) 表面活性剂化学家 Herbert Sinner 博士给出的清洁因素图表明，时间、化学、温度和机械性能，这 4 个因素对清洁至关重要，对回收率也起到了决定性作用。



考虑到温度参数，出于工作安全原因，通常仅使用具有室温或略微加热的采样介质。为了不使生产过程中断太长时间，采样时间应尽可能短。通过高压淋洗，例如，对清洁喷嘴增压，可以增强机械性能。

对于化学参数，应注意的是，用于 TOC 测定的采样介质必须始终不含有机碳。因此，通常使用超纯水，如纯净水或注射用水。在特殊情况下，也可以添加无机酸或碱。在使用碱的情况下，应该注意的是样品需要 pH 值呈酸性才可进行 TOC 测定，因为在催化剂上可能形成盐残留物。

的检测限。

如果 EP 和 USP 没有指定氧化方法，则两种方法均可在此处使用。为此，药典提供了使用 TOC 分析装置的相关信息。这些分析装置必须能够去除或获取 TIC（差值法和直接法均适用），并且检测限至少为 $50 \mu\text{g/L}$ 。另外，它们必须经过系统适用性测试，通过此测试能够了解难以氧化的物质（在这种情况下为苯醌）和容易氧化的物质（在此情况下为蔗糖）的可氧化程度。

当然，这些方法不仅用于确定超纯水或注射用水的纯度，TOC 分析法也被用于清洁验证。

清洁验证的相关法规

进行清洁验证的依据是欧盟 GMP 附录 15 和《药品和有效成分制造条例》(AM-WHV)。AM-WHV (1) 中第 6 节规定必须检查所用清洁、消毒和灭菌过程的有效性，并验证相应的过程。欧盟 GMP 附录 15 中的 10.6 和 10.7 节指出，在对产品和清洁剂残留，以及微生物和内毒素污染进行清洁验证时，必须检查装置和仪器。

附录 15 中的 10.6.2 也提到了 TOC 测定是一种适用于产品残留或清洁剂残留检测的方法。

TOC 测定具有以下优点：

- 快速且高效；



图片来源: Techpharm

采集样本时, 护理是至关重要的因素

- 在药典中有描述, 参见 Eur. 2.2.44/USP <643>;
- 欧盟 GMP 附录 15 中提到的分析方法;
 - 针对有机化合物;
 - 适用于痕量范围;
 - 价格便宜;
 - 使用水性介质, 例如, Aqua Purificata (AP) 或注射用水, 进行简单采样;
 - 计算最坏情况, 安全系数高。

清洁验证中的采样

根据欧盟 GMP 附录 15 中第 10.12 节规定, 应在样品的清洁验证中通过擦拭或淋洗进行采样。其中淋洗采样尤其受欢迎, 因为它可以相对快速地进行, 且成本低。在淋洗采样过程中, 最终淋洗和后续最终淋洗 (Post-Final Rinse) 之间存在区别。

在最终淋洗测试时, 要检查在清洁过程中最后的漂洗水。然而此处测定的 TOC 值并不代表清洁后系统上的残留物, 因为最后的淋洗水含有已被清除的残留物, 会被去除掉。

与之相反, 在后续最终淋洗测试时, 则是在清洁后再取样来测定残留物。为了能够有针对性地对困难区域进行检测, 例如, 连接处或拐角处可以用棉签擦拭采样来补充淋洗采样。

用于淋洗采样的装置有几种常见的选择。最常见的是 CIP 清洗系统 (在线清洗)。该系统装有一定数量的介质, 这些介质通过泵和喷嘴被带到表面。清洁喷嘴的喷射流可以保护机械部件。选择 CIP 清洗系统的最大优势是可以通过机械控制反复使用。另一种选择是密闭容器, 如穆勒桶, 将其注入足量的介质后封闭, 然后在限定的时间内 (如 3 ~ 5 min), 在摆动式混合机上转动。

如果无法提供设备支持时, 例如, 使用老式的 Solida 混合机, 或者为了进行采样必须拆卸系统时, 则通常通过冲洗表面来进行淋洗采样。为此, 可以使用喷雾瓶、一次性注射器、烧杯等类似的工具。软管适用于一种特殊情况, 在这种情况下, 通常需要极大的水量才能完全冲洗内表面。因此, 淋洗取样是通过“摆动”进行的。

无论淋洗技术如何, 都有必要对采样介质的空白值进行检测。

如果已根据先前验证的方法测定了样品的 TOC, 就可计算出残留量。为此, 重要的是确定所用淋洗介质的体积。在利用所找到的污染物中测定的 TOC 值计算最坏情况时, 需要假设所有测得的碳均源自该污染物。这样计算的优点在于, 当可能存在痕量的其他含碳化合物时, 计算出的目标物质中的污染物会偏高, 这样可以提高安全性。

确保水检测的安全性

TOC 测定是检测超纯水以及残留物, 尤其是痕量范围内清洁剂的残留物的常见方法。TOC 测定在药典中有专门的描述, 并在欧盟 GMP 附录 15 中明确提及清洁验证, 如淋洗样品。在 Shimadzu TOC-LCPH 装置上, 采用燃烧方法进行 TOC 测定, 可以分解更为复杂的分子, 并安全地对其进行测定。无论采用哪种测定方法 (包括擦拭和淋洗采样法在内), TOC 测定必须根据物质的特异性来进行验证。ICH Q2 (R1) 通常作为理论基础。 ●