

TOC在清洗有效性认证中的应用

No.TOC-002

摘要：使用TOC-V分析仪与固体燃烧装置SSM-5000A，可以顺利完成FDA与GMP要求的清洗有效性认证。操作简单、快速。

关键词：TOC 固体燃烧装置 FDA GMP 清洗有效性认证

前言

FDA (Food and Drug Administration) 与GMP (Good Manufacturing Practices for Drugs) 要求制药行业生产厂家必须保证生产设备洁净，从而保证药品生产质量。要求检测总有机碳TOC (Total Organic Carbon)，作设备清洗有效性认证。与传统的擦拭-水提取-HPLC分析法比较，由于高效液相方法要求分析前明确检测的对象，但对制药设备而言，药品原材料复杂，且清洗过程中，洗涤剂成分也很复杂，所以很难用HPLC手段定性、定量地分析。而用TOC方法，测量的是有机物质的总量，不区分各种有机成份，更适用于清洗有效性认证。

与擦拭-水提取-TOC方法相比，擦拭-直接燃烧法是更好的方法。这是因为，如果擦拭的污染物当中有不溶于水的残渣或不溶于水的有机溶剂，则不能进入水相。这样测量水样的TOC，结果就不能充分反映出设备的污染情况。而擦拭-直接燃烧法，则避免了这个问题。将擦拭后的滤纸直接高温燃烧，则所有的污染物均能被有效检测。

所以，本文采用了被FDA与日本卫生部均认为是最佳方法的擦拭-直接燃烧法。实际操作中，使用固体燃烧装置直接测总碳TC (Total Carbon)。

仪器

总有机碳分析仪TOC-VWP
固体燃烧装置SSM-5000A

实验条件

NDIR (非色散红外检测器) 检测池：短池
SSM-5000A延迟管：不短路
SSM-5000A IC流路：短路
SSM-5000A TC燃烧炉温度：900℃
TOC-V WP载气：高纯氮气200mL/min
SSM-5000A载气：高纯氧气500mL/min

前处理

将镊子在酒精灯上烧片刻，除去上面可能附着的杂质。将二氧化硅玻璃纤维滤纸用手对折，然后将其卷起来，放入样品舟 (陶瓷材料制成) 内。将盛放玻璃纤维滤纸的样品舟放入固体燃烧装置SSM的TC样品口，并推入燃烧炉内。燃烧炉内温度为900℃。加热20分钟后取出，备用。

试剂

葡萄糖 (D-Glucose) $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$
分子量198.17 分析纯 北京化学试剂公司
ADVANTEC 二氧化硅玻璃纤维滤纸
直径45mm Toyo Roshi Kaisha, Ltd. 日本制造

溶液配制

1%葡萄糖溶液的配制：准确称量2.75克葡萄糖 ($C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$)，溶于水后置于100mL容量瓶中，加蒸馏水至刻度。

标准曲线的制作

制作碳含量为 $300\ \mu\text{g}$ 的单点标准曲线。用 $50\ \mu\text{L}$ 的微量注射器取 $30\ \mu\text{L}$ 前述配制的 $1\% \text{C}$ 葡萄糖溶液，将其注射在样品舟中的玻璃纤维滤纸上。

在软件上建立SSM的标准曲线模板，并在样品表的任务表中插入此标准曲线模板。

用镊子将样品舟放入SSM的TC样品口，并拧紧盖。稍等 $1\sim 2$ 分钟。此时，在软件的[背景监控]窗口，可以看到在 $1\sim 2$ 分钟之后，出现一个小峰，同时显示基线波动。这是因为，在打开样品口放入样品的过程

中，有少量空气进入。空气中存在的二氧化碳，引起这个小峰。如图1所示。

在这个小峰经过之后，基线很快稳定。这时，就可以在软件上点击[开始]，按软件提示，将样品舟推入TC燃烧炉。约2分钟后，开始出峰。如此重复3次，得到峰形如图2所示，标准曲线如图3所示。数据见表1。所得标准曲线为： $\text{Area} = 0.1798 \times \text{Abs C}$ 。

其中，Area为峰面积，Abs C (μg)为绝对碳含量。

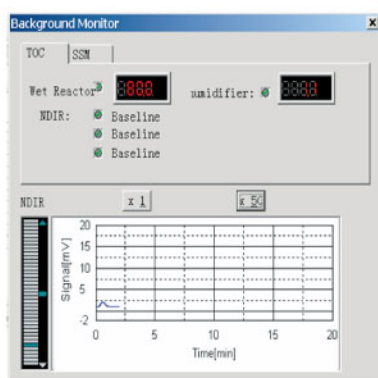


图1 [背景监控]显示空气中二氧化碳的干扰峰形

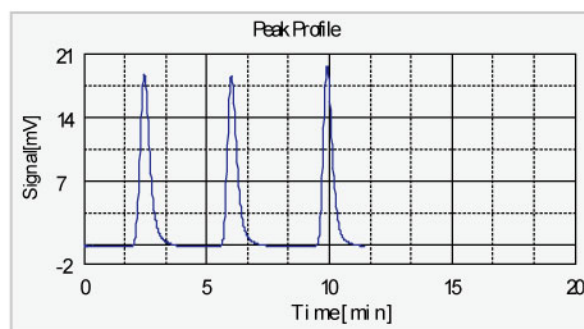


图2 SSM的TC为 $300\ \mu\text{gC}$ 的峰形

表1 SSM的TC为 $300\ \mu\text{gC}$ 标准曲线数据

绝对碳含量 ($\mu\text{g C}$)	注射 次数	注射量 (μL)	峰面积	平均面积	标准偏 差	变异系数 (%)
300	1	30	55.23	53.93	1.310	2.43
	2		52.61			
	3		53.95			

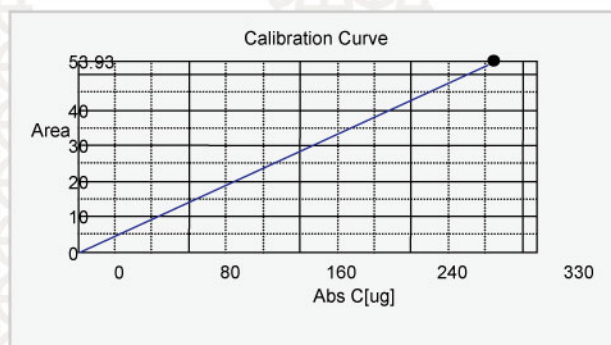


图3 SSM的TC为 $300\ \mu\text{gC}$ 标准曲线

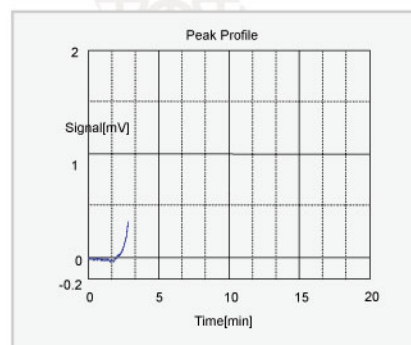


图4 清洗有效性的TC峰形

■ 清洗有效性认证实验

取一个洗净的200mL烧杯，模拟清洗后的设备。烧杯的内表面大约为200cm²。用镊子取叠在一起的两张热处理过的玻璃纤维滤纸，用手捏住外层纸。用500 μ L的微量注射器取400 μ L蒸馏水，均匀地洒在内层纸上。然后擦拭烧杯的内壁的一半，约100cm²。用镊子取内层纸，将其叠好，放入样品舟。注意不可以用手接触内层纸。

然后将样品舟放入SSM的TC样品口。

清洗有效性的峰形如图4所示。数据见表2。结果表明，此烧杯的此次擦拭TC约为4 μ g C/100 cm²。

表2 清洗有效性的TC数据

注射次数	峰面积	绝对碳含量 (μg C)
1	0.7773	4.324

■ 结论

使用TOC-V与固体样品燃烧装置SSM，可以简单快捷地进行FDA与GMP要求的设备清洗有效性认证。每个样品的测定时间约2-3分钟，检测结果精度高，最低精度为1 μg C/擦拭。从测定结果，可以即时准确地判断设备的清洗有效性，避免使用被污染的设备进行生产，从而保证药品生产质量。