



## Фармацевтическая индустрия

Фармацевтика – это наука, которая с древних времен помогала людям в решении проблем избавления от боли и болезней. Лечение определенными веществами направлено на раскрытие их положительного эффекта, тогда как сопутствующее воздействие от мешающих веществ и загрязнений крайне нежелательно. Поэтому в производстве медикаментов особо важно использовать наиболее чистые вещества и стерильное оборудование и материалы.

Для соблюдения этих требований законодатели публикуют фармакопеи, которые содержат методы и правила производства, хранения и тестирования медикаментов. Для производителей фармацевтической продукции соблюдение этих правил и методов является обязательным.

Определение общего органического

углерода (Total Organic Carbon, TOC) является одной из фармакопейных статей (например, Европейской фармакопеи). Показатели TOC отражают загрязнения органическими компонентами. Фармакопея описывает не только метод, но и процедуру тестирования анализатора на соответствие целям анализа.

На содержание TOC проверяется не только сверхчистая вода, применяемая в производстве медпрепаратов, но и вода для инъекций – вода, которая напрямую вводится в кровь человека или животного. Фармакопея устанавливает максимальный допустимый уровень содержания TOC в таких водах.

Многие медикаменты производятся конвейерным способом. Перед началом выпуска следующей партии материалы и оборудование должны пройти

интенсивную очистку. Для проверки отсутствия в оборудовании следов предыдущего выпуска параметры TOC используются для оценки качества процесса очистки. Метод TOC не только отражает присутствие медпрепаратов, но и обнаруживает другие загрязнения, такие как компоненты чистящих агентов.

В виде анализаторов TOC Корпорация Шимадзу предлагает системы, позволяющие решать многие задачи анализа TOC, актуальные для фармацевтической индустрии. Помимо чувствительности к следовым концентрациям, данные приборы обеспечивают высочайшую точность и воспроизводимость. Равно как и сами приборы, управляющее и анализирующее результаты программное обеспечение соответствует фармакопейным требованиям.

Дополнительная информация может быть найдена в индивидуальных выпусках Application Notes, например, «Определение TOC в сверхчистой воде и валидации очистки оборудования в соответствии с EP 2.2.44». Помимо фармацевтических приложений, существуют Application Notes и другие информационные материалы по анализу объектов окружающей среды, химической индустрии, а также касающиеся специальных приложений TOC, применения TOC в повседневной практике и TOC в производстве.

## Application News

No. SCA-130-201

Суммарные параметры – Общий органический углерод

### Определение ТОС в сверхчистой воде: сравнение разных методов окисления

Сверхчистая вода – один из наиболее широко применяемых в фармпроизводстве наполнителей. Она используется также в целях очистки. Разные области применения требуют использования воды разной степени очистки. Эти степени определены Фармакопеей как «очищенная вода», «вода высокой степени очистки» и «вода для инъекций».



**Вода для инъекций** используется для подготовки инъекционных растворов и производится методом дистилляции. Содержание ТОС не должно превышать 0.5 мг/л (в партии воды для инъекции).

**Вода высокой степени очистки** – это стерильная вода для производства медикаментов, не требующая соответствия стандарту воды для инъекций. Она также часто используется для финального ополаскивания и обычно очищается методом обратного осмоса. Содержание ТОС не должно превышать 0.5 мг/л.

**Очищенная вода** используется в производстве медикаментов, не требующих соответствия каким-либо другим стандартам. Органическая составляющая определяется либо через значение ТОС (0.5 мг/л), либо через перманганатный тест (очищенная вода из партии).

#### ■ Определение ТОС в сверхчистой воде

В анализе ТОС обычно используются два метода окисления:

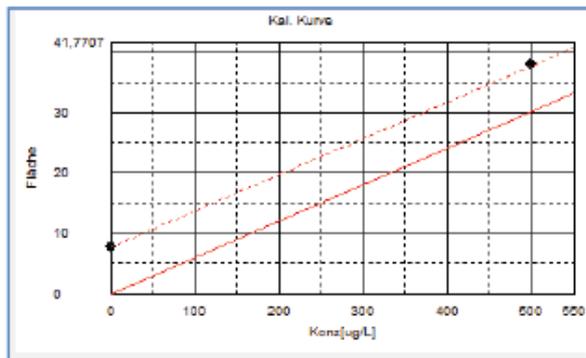
1. Каталитическое сжигание, где соединения углерода переводятся в  $\text{CO}_2$  (диоксид углерода IV) с применением катализатора при высоких температурах с его последующим определением на нерассеивающем инфракрасном детекторе NDIR.
2. «Мокрое» химическое окисление, использующее комбинацию УФ-облучения и воздействие персульфата. Оба метода могут применяться для анализа сверхчистой воды.



#### ■ ТОС-LSPH: Окисление через каталитическое сжигание

ТОС-LSPH использует эффективное каталитическое сжигание при 680 °С.

Интегрированный блок подготовки образцов (8-позиционный перепускной клапан со шприцом и входом для продувочного газа) значительно снижает трудозатраты, поскольку прибор автоматически выполняет разбавление, подкисление и продувку.



NPOC-калибровка (0 и 500 мкг/л)

При использовании высокочувствительного катализатора предел обнаружения составляет 4 мкг/л. Кроме того, техника каталитического окисления может быть использована совместно с приставкой TNM-L, где одной инъекции достаточно для одновременного определения общего азота. Параллельный ТОС/TN-анализ очень удобен при проведении валидации очистки оборудования, поскольку прибор дифференцированно определяет агент-очиститель и продукт.

#### ■ ТОС-V<sub>WP/WS</sub>: «мокрое» химическое окисление

Принцип работы ТОС-V<sub>WP/WS</sub> предполагает интенсивное окисление с помощью сочетания действий персульфата натрия и УФ-облучения при 80 °С. ТОС-V<sub>WP/WS</sub> имеет функцию автоматической подготовки реагента, которая исключает возможное загрязнение раствора персульфата. Это гарантирует, что численное значение получается непосредственно из образца, а не из раствора реагента. Большой объем инъекции (до 20.4 мл) в комбинации с высокочувствительным NDIR-детектором приводит к экстремально низкому пределу

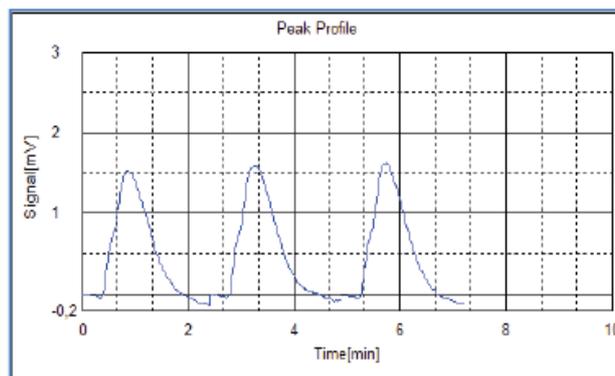
обнаружения (0.5 мкг/л) и исключительной воспроизводимости в диапазоне ppb-концентраций.

Таким образом, ТОС-V<sub>WP/WS</sub> оптимален для ТОС-определений в следовых количествах.

#### Измерение образца на ТОС-V<sub>WP</sub>

Метод: NPOC (3% кислоты, 3 минуты продувки); объем персульфата 1,5 мл, объем инъекции 20,4 мл.

Результат: 2,44 ± 0,42 мкг/л ТОС (NPOC)



#### ■ Заключение

Оба прибора с их разными методами окисления могут быть использованы для определения ТОС согласно Европейской Фармакопее. Преимущество метода сжигания в высоком окислительном потенциале, особенно для образцов со взвешенными твердыми частицами. Более того, возможны одновременные ТОС/TN-измерения, что делает анализ более информативным. Преимущество «мокрого» химического окисления в высоком объеме инъекции, дающем более высокую чувствительность и точность измерений в ppb-диапазоне.

#### ■ Рекомендуемая конфигурация

ТОС-L SRH с высокочувствительным катализатором, ASI-L (40 мл), внешний модуль продувки.

ТОС-V<sub>WP</sub> с автодозатором ASI-V (40 мл).

### Определение ТОС при валидации очистки – финальная промывка

Высочайшая чистота и бережное обращение с веществами и активными ингредиентами – важное требование при производстве фармпродукции. Эффективное удаление остатков – обязательное условие работы фармпредприятия.

Эффективно очищенная производственная система предотвращает загрязнение выпускаемых препаратов. Это особенно важно при производстве активных ингредиентов в конвейерном процессе, поскольку система используется для различных продуктов и загрязнение каждого последующего из них должно быть исключено.



#### ■ Методы очистки: очистка на месте

CIP-клининг (clean in place) выполняется автоматически и без разборки производственной системы. Система должна, таким образом, иметь CIP-дизайн. Он подразумевает использование промывочных головок, отсутствие мертвых объемов, отборную емкость и возможность рециклинга моющих агентов.

Поскольку время и температура, а также использование очистительных агентов и растворителей оптимизированы, CIP-клининг высокоэффективен. Более того, автоматическая очистка обеспечивает стандартизированную и, таким образом, легко валидируемую процедуру.

#### ■ Отбор образцов и анализ

В случае CIP-клининга, промывочная жидкость финального раствора отбирается и анализируется. Это очень легкий, легко автоматизируемый и быстрый метод. Когда в качестве растворителя используется вода, ТОС-анализ пригоден и для последовательного анализа.

#### ■ ТОС-анализ

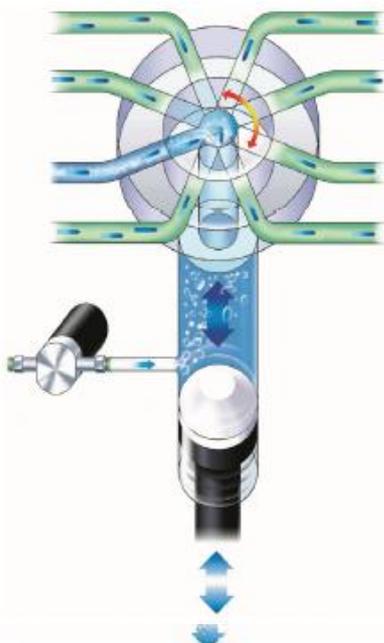
ТОС-анализ применяется для определения содержания общего органического углерода как суммарного параметра. Присутствующий в пробе углерод окисляется до CO<sub>2</sub> и определяется NDIR-детектором. Анализ образцов жидкостей финальной промывки при этом оказывается быстрым и простым (время анализа около 4 минут). Измеренное значение ТОС отражает любое загрязнение исходными материалами, продуктами, субпродуктами или чистящими агентами, поскольку они содержат углерод.

#### ■ Приборы Shimadzu серии ТОС

В виде приборов ТОС-L Шимадзу предлагает очень удобный инструмент для валидации очистки. Модульный дизайн упрощает анализ, как образцов финальной промывки, так и свабов.



TOC-L<sub>CRH</sub> использует надежное каталитическое окисление при 680 °С. Интегрированный модуль подготовки образца (ISP) значительно снижает трудозатраты, поскольку прибор автоматически выполняет разбавление, подкисление и дегазацию.



ISP-модуль серии приборов TOC-L

Возможность параллельного определения TN (общего азота) с помощью приставки TNM-L позволяет при необходимости различать очистительный агент от продукта. Такие аналитические задачи особо важны при производстве биофармацевтической продукции.

Для пользователей, предпочитающих проводить измерения в режиме «мокрого» окисления для определения TOC, разработан анализатор TOC-V<sub>WP</sub> с различными опциями. Ключевая техника анализа, реализованная в этом приборе – эффективное окисление с применением комбинации персульфата натрия и УФ-облучения при 80°С.

#### Практический пример:

##### ■ Конфигурация и параметры измерения

Модель: TOC-L<sub>CRH</sub>  
 Катализатор: Высококочувствительный  
 Тип анализа: NPOC  
 График: Калибровка по двум точкам  
 Диапазон: 0-3 мг С/л (КНР)  
 Объем: 500 мкл

##### ■ Результат

Компонент	Результат TOC	Извлечение
Фоновый раствор	0,030 мг/л	-
Транексамовая к-та	2,14 мг/л	105 %
Безводный кофеин	2,19 мг/л	108 %
Изопропилантипирин	2,20 мг/л	109 %
Нифедипин	2,17 мг/л	107 %
Гентаминовая мазь	0,117 мг/л	4,35 %
Риндероновая мазь	0,333 мг/л	15,2 %

Из полученного результата следует, что метод финальной промывки дает удовлетворительное извлечение только для водорастворимых компонентов.

(Более подробная информация содержится в Application Note Japan TOC O41)

## Application News

No. SCA-130-203

Суммарные параметры – Общий органический углерод

ТОС-определение при валидации очистки  
– метод свабов

При проведении валидации очистки контролируется эффективность процесса очистки и наличие/отсутствие остатков на поверхностях оборудования. Для обнаружения загрязнений необходимо применять методы валидации, достаточно чувствительные для работы на уровне допустимых концентраций. В качестве критерия обычно принимается уровень в 10 ppm или 1/1000 обычной терапевтической дозы активного вещества.



### ■ Методы очистки: очистка с изъятием

Для метода очистки COP (cleaning out of place) производственная система должна быть разобрана, а ее компоненты очищены индивидуально. Эта процедура очень длительна и трудоемка. Ввиду индивидуальности систем эта процедура не стандартизируема. Однако она наименее затратна и позволяет проводить визуальный контроль.

### ■ Отбор проб и анализ

При COP-очистке для пробоотбора видимых остатков используется метод свабов. Обследуются труднодоступные поверхности, углы, порошки оборудования, где вероятность отложений слаборастворимых веществ крайне высока. Сваб (тампон) экстрагируется растворителем и полученный раствор подвергается анализу. Если для экстракции используется вода, анализ ТОС подходит и для последовательных измерений. Сваб также может быть измерен непосредственно с помощью приставки для анализа твердых образцов.

### ■ Система для теста методом свабов

Модульный дизайн приборов серии ТОС-L позволяет выполнять дополнительный анализ свабов. Для этой цели к основному блоку прибора любой модели – каталитического или «мокрого» химического окисления - подсоединяется модуль для анализа твердых образцов SSM-5000A.



Для определения ТС сваб помещается в керамический тигель и подается в печь, нагретую до 900 °С.

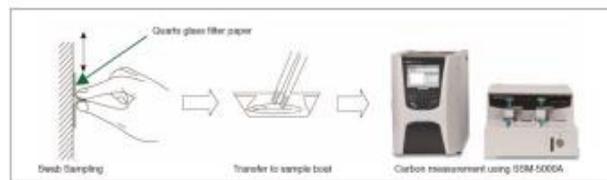
В печи все соединения углерода окисляются до CO<sub>2</sub>. Для полноты окисления предусмотрен дополнительный катализатор в реакторной трубке. Полученный CO<sub>2</sub> подается в детектор основного блока прибора. NDIR-детектор анализаторов TOC-L содержит тандемную ячейку, состоящую из длинного (200 мм) и короткого (1 мм) отделений. По умолчанию длинное отделение используется для анализа водных образцов, короткое – для твердых. Для достижения наивысшей чувствительности приставка для анализа твердых образцов может также подсоединяться к более чувствительному длинному отделению. Это реализуется с помощью специального переключающего клапана. В таком виде система может быть применена для валидации очистки без каких-либо потерь гибкости переключения с водных образцов на твердые.

#### ■ Подготовка

Поскольку ТОС является суммарным показателем, важна гарантия того, что измеренный углерод действительно происходит именно из пробы. Таким образом, необходима определенная подготовка. Прежде всего, используемые (свабы) тампоны не должны содержать углерод. Поэтому применяются тампоны из оптического волокна, которые прокаливаются при 600 °С и хранятся в среде сухого инертного газа. Аналогичная подготовка требуется и для керамических тиглей. Все используемые принадлежности, такие как щипцы и стеклянные емкости, не должны содержать углерод.

#### ■ Тест методом свабов

Для выполнения теста используется два сваба, один из которых пропитывается водой и им протирается исследуемая поверхность. Использованный тампон сворачивается, помещается в чистый тигель и помещается в прибор.



В зависимости от ожидаемой концентрации или определенного предельного значения, подбирается конфигурация и тип калибровки. Полученная концентрация углерода напрямую коррелирует с площадью протертой поверхности.

#### Практический пример:

##### ■ Конфигурация и параметры измерения

Модель:	TOC-L <sub>CPH</sub> + SSM-5000A
Детектор:	Короткая ячейка
Несущий газ:	Кислород 400 мл/мин (SSM)
Тип анализа:	ТС
График:	Калибровка по одной точке
Объем:	30 мкл 1%С р-а глюкозы Advantec QR-100 quartz glass; бумажный фильтр (45 мкм), обработанный при 600 °С в течение 15 минут
Тампон:	

##### ■ Результат

Компонент	Результат ТОС	Извлечение
Фоновый раствор	0,00	-
Транексамовая к-та	202 мкг С	101 %
Безводный кофеин	201 мкг С	100 %
Изопропилантипирин	210 мкг С	105 %
Нифедипин	212 мкг С	106 %
Гентаминовая мазь	200 мкг С	100 %
Риндероновая мазь	209 мкг С	104 %

(Более подробная информация содержится в Application Note Japan TOC O41)