



2. Pharmazeutische Industrie

Die Pharmazie als eine alte Wissenschaft unterstützt die Menschen mit Arzneien, um Leiden zu lindern und Krankheiten zu heilen. Bestimmte Inhaltsstoffe sollen nach der Medikation ihre Wirkung entfalten – Nebenwirkungen durch Störsubstanzen und Verunreinigungen sind unerwünscht. Daher ist es wichtig, zur Herstellung von Medikamenten reinste Substanzen und gereinigte Werkzeuge und Materialien einzusetzen.

Um diesen Standard zu erfüllen haben die Gesetzgeber amtliche Arzneibücher, die Pharmakopöen, herausgegeben. Sie beinhalten Verfahren und Regeln zur Herstellung, Lagerung, Qualität und Prüfung von Arzneimitteln. Für die Hersteller von Medikamenten ist die Einhaltung der Regeln und Methoden der Pharmakopoeia verbindlich.

Auch die Bestimmung des „TOC“ ist in der Pharmakopoeia (beispielsweise

Europäische Pharmakopoeia = EP) beschrieben. Der Summenparameter dient als Maß der Verunreinigung durch organische Komponenten. Nicht nur das Verfahren selbst ist beschrieben, sondern auch eine Prüfung, um die Eignung eines TOC-Analysators für die Analytik zu belegen.

Neben Reinstwasser, das zur Herstellung von Arzneien benötigt wird, werden auch Injektionswässer, also Wässer, die direkt in die Blutbahn des menschlichen oder tierischen Körpers injiziert werden, auf ihren TOC-Gehalt untersucht. Die Pharmakopoeia belegt solche Wässer sogar mit einem maximalen TOC-Grenzwert.

Viele Arzneien werden im Batch-Betrieb hergestellt. Bevor die nächste Charge produziert wird, müssen Materialien und Arbeitsgeräte ausgiebig gereinigt werden. Um zu belegen, dass die Gerät-

schaften frei von der „vorherigen“ Arzneicharge sind, wird der TOC zur Bewertung der Reinigung zu Rate gezogen. Der TOC spiegelt nicht nur die Anwesenheit von Arznei wieder, sondern zeigt auch andere Verunreinigungen an, etwa die durch Reinigungsmittel.

Shimadzu bietet mit seinen TOC-Analysatoren-Systeme, die sich für die unterschiedlichsten Fragestellungen der TOC-Analytik in der pharmazeutischen Industrie eignen. Neben geringster Nachweisempfindlichkeit bieten die robusten Analysatoren höchste Präzision und Richtigkeit. Die Bedien- und Auswerte-Software erfüllt ebenso wie die Analysatoren alle Anforderungen der FDA und Pharmakopoeia.

Nähtere Informationen finden Sie in den einzelnen Applikationsschriften (zum Beispiel TOC-Bestimmung im Reinstwasser, Reinigungsvalidierung oder nach

EP 2.2.44). Neben den pharmazeutischen Anwendungen gibt es auch Schriften und Informationen zu „Umweltanalytik“, „Chemische Industrie“, „TOC-Spezialapplikationen“, „Rund um den TOC“ und „TOC-Prozessanalytik.“

Application News

No. SCA-130-201

Summenparameter – Total Organic Carbon

TOC-Bestimmung in Reinstwasser Vergleich der verschiedenen Oxidationstechniken

Reinstwasser ist der meist verwendeten Arzneiträger in der Medikamentenherstellung. Darüber hinaus wird es auch zu Reinigungszwecken verwendet. Für die verschiedenen Anwendungsbereiche wird Reinstwasser unterschiedlicher Qualität benötigt. Die Europäische Pharmacopoeia definiert die Qualitäten. Sie unterscheidet zwischen „Purified Water“, „Highly Purified Water“ und „Water for injection“.



Water for injection ist Reinstwasser, das zur Herstellung von Injektionslösungen verwendet wird. Seine Herstellung erfolgt durch Destillation. Der TOC-Gehalt darf maximal 0,5 mg/l betragen (Water for injection in bulk).

Water Highly Purified ist steriles Reinstwasser zur Herstellung von Arzneiprodukten, die keinen „Water for injection“-Standard benötigen. Es wird häufig auch zur letzten Spülung (Final Rinse) bei der Reinigung verwendet, seine Herstellung erfolgt meistens durch Umkehrosmose. Der TOC-Gehalt darf maximal 0,5 mg/l betragen. Die Amerikanische Pharmacopoeia kennt diese Klassifizierung übrigens nicht.

Water Purified wird zur Herstellung von Arzneiprodukten verwendet, die keinen anderen Standard benötigen. Der organische Gehalt wird entweder durch den TOC-Wert (0,5mg/l) oder den Permanganattest bestimmt (Purified water in bulk).

■TOC-Bestimmung im Reinstwasser

In der TOC-Analytik haben sich zwei Oxidationstechniken durchgesetzt. Zum einen die katalytische Verbrennung, die die Kohlenstoffverbindungen mit Hilfe hoher Temperatur und einem Katalysator in CO₂ umsetzt; anschließend wird das entstandene CO₂ mit einem NDIR-Detektor detektiert. Zum anderen gibt es die nass-chemische Oxidation, die die Kombination von UV-Radiation und Persulfat zur Oxidation nutzt. Beide Methoden können zur TOC-Bestimmung in Reinstwasser genutzt werden.



■Oxidation durch katalytische Verbrennung mit dem TOC-L_{CPH}

Der TOC-V_{CPH} nutzt die bewährte katalytische Oxidation bei 680 °C.

Die integrierte Probenvorbereitung ISP (ein 8-Wege-Ventil mit Spritze und Spargegas-Anschluss) reduziert den Arbeitsaufwand für den Nutzer erheblich, da Verdünnen, Ansäubern und Ausgasen vom Gerät übernommen werden.

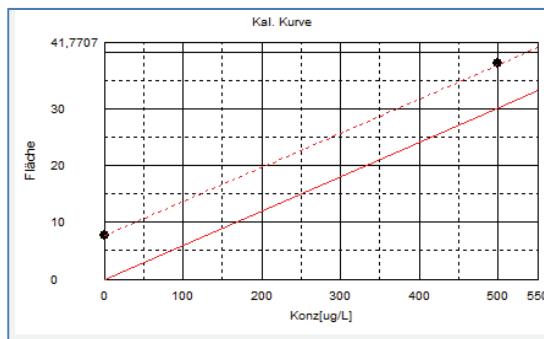


Abb. NPOC- Kalibrierung (Blank und 500 μ g/L)

Die Nachweisgrenze liegt bei Verwendung des hochsensitiven Katalysators bei 4 μ g/L. Zusätzlich lässt sich die Verbrennungstechnik mit dem TNM-L Modul koppeln, so dass bei nur einer Injektion gleichzeitig der gesamtgebundene Stickstoff erfasst wird. Die simultane TOC/TN_b-Bestimmung ist besonders für die Reinigungsvalidierung interessant, da hier potenziell eine differenzierte Betrachtung zwischen Reinigungssubstanz und Produkt möglich ist.

■ Nass-chemische Oxidation mit dem TOC-V_{WP}

Die zentrale Technik des TOC-V_{WP}-Analysators ist die kraftvolle Oxidation durch die Verbindung von Natriumpersulfat und der UV-Oxidation bei 80 °C. Der TOC-V_{WP} besitzt eine automatische Reagenzienvorbereitung, die eventuelle Verunreinigungen der Persulfatlösung beseitigt. Damit ist sichergestellt, dass der ermittelte TOC-Wert wirklich aus der Messprobe kommt – und nicht aus der verwendeten Reagenzienlösung.

Zusammen mit dem großen Injektionsvolumen (bis zu 20,4 ml) und dem hochempfindlichen NDIR-Detektor führt dies

zu einer extrem niedrigen Detektionsgrenze (0,5 μ g/L) und guten Reproduzierbarkeiten im unteren ppb-Bereich. Aus diesem Grund bietet sich der TOC-V_{WP/WS} besonders zur TOC-Bestimmung im Ultra-Spurenbereich an.

TOC-V WP Probenmessung

Methode: NPOC (3% Säure, 3 min ausgasen)

Persulfatlg.: 1,5mL

Injektionsvol.: 20,4 mL

Ergebnis: 2,44 ± 0,42 μ g/L TOC (NPOC)

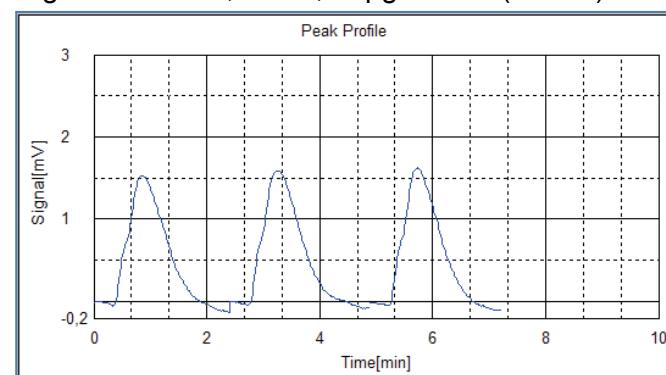


Abb. Peakgrafik einer TOC-V_{WP} Messung

■ Schlussfolgerung

Beide Gerätetypen mit ihren unterschiedlichen Oxidationsmethoden eignen sich für die TOC-Bestimmung nach Europäischer Pharmacopeia.

Der Vorteil der Verbrennungsmethode liegt in dem hohen Oxidationspotenzial, besonders wenn sich Partikel in der Probe befinden. Außerdem können simultane TOC/TN_b-Messungen durchgeführt werden, womit sich der Informationsgehalt der Analytik erhöht. Der Vorteil der nass-chemischen Oxidation liegt in dem sehr hohen Injektionsvolumen, welches den empfindlicheren Messbereich und die hohe Genauigkeit im unteren ppb-Bereich bewirkt.

■ Empfohlenes Gerät / Ausstattung

TOC-L CPH mit hoch sensitiven Katalysator ASI-L (40ml), Externes Sparge-Kit.

TOC-V_{WP} mit ASI-V (40ml)



Shimadzu Deutschland GmbH

info@shimadzu.de
www.shimadzu.de

For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.
The content of this publication shall not be reproduced, altered or sold for any commercial purpose without the written approval of Shimadzu. The information contained herein is provided to you "as is" without warranty of any kind including without limitation warranties as to its accuracy or completeness. Shimadzu does not assume any responsibility or liability for any damage, whether direct or indirect, relating to the use of this publication. This publication is based upon the information available to Shimadzu on or before the date of publication, and subject to change without notice.

Application News

No. SCA-130-202

Summenparameter – Total Organic Carbon

TOC –Bestimmung in der Reinigungsvalidierung Final Rinse

Höchste Reinheit und sorgfältigster Umgang mit Substanzen und Wirkstoffen ist eine wichtige Bedingung in der Arzneiherstellung. Die effektive Entfernung von Produktionsresten in pharmazeutischen Anlagen ist dabei eine unabdingbare Voraussetzung. Eine gut gereinigte Anlage verhindert die Kontamination und somit die Verfälschung des produzierten Medikaments. Besonders wichtig ist dies bei der Produktion von Wirkstoffen in Batch-Prozessen, da hier die Anlage für verschiedene Produkte verwendet wird und eine Kontamination der Folgeprodukte zu vermeiden ist.



■ Reinigungsverfahren: Clean in Place

Die CIP-Reinigung (clean in place) erfolgt automatisch und ohne Zerlegung der Anlage. Dafür muss das System allerdings im CIP-Design ausgerüstet sein, dies beinhaltet die Verwendung von Spülköpfen, keine Totstellen, Auffangbehälter und Recycling-Möglichkeiten des Reinigungsmittels. Weil Zeit und Temperatur sowie Reinigungsmittelt- und Lösungsmittelverbrauch optimiert sind, ist die CIP-Reinigung sehr effektiv.

Die automatische Reinigung ermöglicht außerdem eine standardisierte und dadurch leicht zu validierende Prozedur.

■ Probenahme und Analytik

Im Falle der CIP-Reinigung wird die Spülflüssigkeit des letzten Spülgangs (Final Rinse) als Probe genommen und analysiert. Dies ist eine besonders einfache, leicht automatisierbare und schnelle Methode. Wird Wasser als Lösungsmittel verwendet bietet sich für die anschließende Analyse die TOC-Analytik an.

■ TOC-Analytik

Die TOC-Analytik bestimmt als Summenparameter die Summe des gesamten organischen Kohlenstoffs. Dabei wird der Kohlenstoffanteil der Probe zu CO₂ oxidiert und mit einem NDIR-Detektor analysiert. Final Rinse Proben lassen sich somit schnell und einfach analysieren (Analysenzeit: ca: 4min).

Der ermittelte TOC-Wert spiegelt jegliche Verunreinigung durch Edukte, Produkte, Nebenprodukte oder Reinigungsmittel, solang sie Kohlenstoffverbindungen enthalten, wider.

■ Shimadzu TOC-Serie

Shimadzu bietet mit der TOC-L Serie ein äußerst geeignetes Tool zur Reinigungsvalidierung. Der modulare Aufbau vereinfacht die Analytik – ganz gleich, ob man Proben der Final Rinse oder Swab-Methode vermessen möchte.



Der TOC-L_{CPH} nutzt die bewährte katalytische Oxidation bei 680°C. Durch die integrierte Probenvorbereitung (ISP-Modul) reduziert sich der Arbeitsaufwand für den Nutzer erheblich, da das Gerät Verdünnen, Ansäuern und Ausgasen übernimmt.

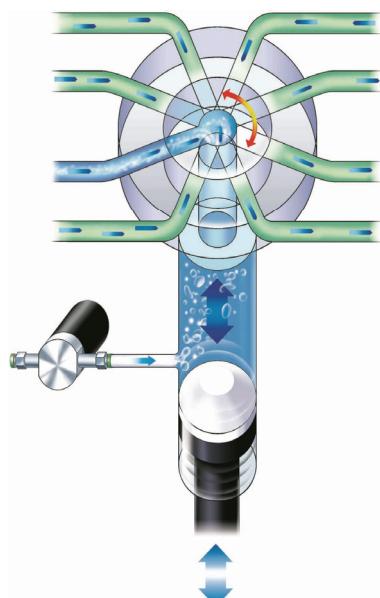


Abb.: ISP-Modul der TOC-L Serie

Die Möglichkeit der simultanen Bestimmung des TN_b (Gesamtstickstoff) mit Hilfe des TNM-L ermöglicht gegebenenfalls eine Differenzierung zwischen Reinigungsmittel und Produkt. Dies kann besonders bei biopharmazeutischen Produkten von großer Bedeutung sein.

Favorisiert der Anwender die nass-chemische Oxidation zur TOC-Bestimmung, steht das TOC-V_{WP} mit seinen Optionen zur Verfügung. Die zentrale Technik des TOC-V WP ist die kraftvolle Oxidation durch die Verbindung von Natriumpersulfat und der UV-Oxidation bei 80°C.

■ Messsystem / Messparameter

Gerät: TOC-L_{CPH}
Katalysator: Hochsensitiver Katalysator
Messtyp: NPOC
Kal-Kurve: 2-Punkt Kalibrierkurve
0-3 mgC/L (KHP)
Injektionsvol.: 500 µL

■ Ergebnisse

Substanz	TOC-Wert	Wiederfindung
Blank	0,030mg/L	
Tranexamsäure	2,14mg/L	105 %
Koffein (wasserfrei)	2,19mg/L	108 %
Propyphenazon	2,20mg/L	109 %
Nifedipin	2,17mg/L	107 %
Gentacin Salbe	0,117mg/L	4,35 %
Rinderon Salbe	0,333mg/L	15,2 %

An den Ergebnissen lässt sich feststellen, dass die Final Rinse Methode hier nur für die wasserlöslichen Verbindungen gute Wiederfindungen zeigt.

(Weitere Informationen in der Applikationsnote Japan TOC O41)

Application News

No. SCA-130-203

Summenparameter – Total Organic Carbon

TOC –Bestimmung in der Reinigungsvalidierung Swab Methode

Die Reinigungsvalidierung belegt die Wirksamkeit eines Reinigungsverfahrens und stellt so sicher dass keine Rückstände bleiben. Zum Nachweis von Kontaminationen müssen validierte Analysenmethoden verwendet werden, die empfindlich genug sind, das festgelegte akzeptable Maß der Rückstände zu bestimmen. Als Akzeptanzkriterium werden üblicherweise Rückstandslimits von 10ppm oder 1/1000 der normalen therapeutischen Dosis eines Werkstoffs angesetzt.



■ Reinigungsverfahren: Clean out of Place
Für die COP-Reinigung muss die komplette Anlage auseinander gebaut werden und die Komponenten einzeln gereinigt werden. Diese Vorgehensweise ist sehr zeit- und personalintensiv. Aufgrund der individuellen Reinigung ist dieses Verfahren nicht standardisierbar. Vorteilhaft sind allerdings die geringeren Anschaffungskosten der Anlage und die Möglichkeit der visuellen Begutachtung.

■ Probenahme und Analytik

Im Falle der COP-Reinigung wird der Wischtest (swab) für die Beprobung von sichtbaren Rückständen verwendet. Dazu zählen Überzüge, Krusten, Anbackung in Winkeln und Ecken und besonders schwer lösliche Substanzen. Der verwendete Swab kann in einem Lösungsmittel extrahiert werden, anschließend wird die Extraktionslösung analytisch bestimmt.

Wird Wasser als Lösungsmittel für die Extraktion verwendet, bietet sich für die anschließende Analyse die TOC-Analytik an. Alternativ kann der Swab auch direkt (bei Verwendung eines kohlenstofffreien Swab) mit einem TOC-Feststoffmodul vermessen werden.

■ Meßsystem für den Swabtest

Der modulare Aufbau der Shimadzu TOC-L Serie ermöglicht nun die zusätzliche Bestimmung der Swabs mit dem gleichen Gerät. Hierzu wird ein Feststoffmodul (SSM-5000A) an das Hauptgerät angeschlossen, dabei ist es gleich, ob es sich um ein Verbrennungsgerät der TOC-L Serie oder das Naß-chemische Modell der TOC-V Serie handelt.



Zur TC-Bestimmung wird die Swab in ein Keramik-Schiffchen gegeben und in den Ofen, der auf 900°C geheizt wird, geschoben.

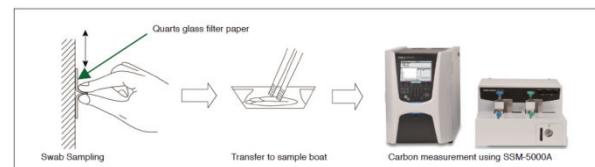
Dort werden alle Kohlenstoffverbindungen zu CO₂ oxidiert. Um eine vollständige Oxidation zu gewährleisten befindet sich zusätzlich ein Katalysator in der Verbrennungsrohre. Das entstandene CO₂ wird nun zum Detektor des Hauptgeräts transportiert. Im NDIR-Detektor der TOC-L Serie befindet eine Tandemzelle, die aus einer langen Zelle (200mm) und einer kurzen Zelle (1mm) besteht. Standardmäßig wird die lange Zelle für die Wasseranalytik und die kurze Zelle für Feststoffanalytik verwendet. Um eine höhere Empfindlichkeit für die Feststoffanalytik zu erreichen, kann das Feststoffmodul auch mit der langen, und somit empfindlicheren Meßzelle verbunden werden. Dies wird durch ein vorgeschaltetes Umschaltventil realisiert. Somit kann das System nun problemlos in der Reinigungsvalidierung eingesetzt werden, ohne dass die Flexibilität, der Wechsel zwischen Wasser und Feststoffanalytik verloren geht.

■ Vorbereitung

Da es sich bei der TOC-Analytik um einen Summenparameter handelt ist es wichtig zu gewährleisten, dass der gemessene Kohlenstoff wirklich von der beprobten Oberfläche kommt. Daher sind einige Vorbereitungen wichtig. Zuerst muss der verwendete Swab kohlenstofffrei sein. Dafür werden Glasfaser-Swabs verwendet, die bei 600°C ausgeglüht und trocken unter Inertgas gelagert werden. Die gleiche Vorbehandlung ist für die Keramikschiffchen notwendig. Alle verwendeten Werkzeuge, wie Pinzetten und Glasbehälter sollten auch kohlenstofffrei sein.

■ Wischtest

Für den Wischtest wird nun z. B zwei vorbehandelte Swabs genommen, der untere Swab wird mit sauberem Wasser angefeuchtet und die definierte Fläche nach vorgeschriebener Prozedur abgewischt. Der verwendete Swab wird nun gefaltet, in das saubere Keramikschiffchen gelegt und dem TOC Meßsystem zugeführt.



Abhängig von der erwarteten Konzentration oder definierten Grenzwert wird die Konfiguration des System und Kalibrationskurve ausgewählt. Die errechnete Kohlenstoffmenge bezieht sich nun direkt auf die Größe der gewischten Fläche.

■ Meßsystem/ Messparameter

Gerät:	TOC-LCPH + SSM-5000A (IC-Messweg überbrückt)
Messzelle:	Kurze Zelle
Trägergas:	400 mL/min Sauerstoff (SSM)
Messtyp:	TC
Kal-Kurve:	1-Punkt Kalibrierkurve mit 30µL einer 1% Glucoselösung
Swab:	Advantec QR-100 Quartzglass Filterpapier (45 mm) Vorbehandelt bei 600°C, 15min

■ Ergebnisse

Substanz	TOC-Wert	Wiederfindung
Blank	0,00	
Tranexamsäure	202 µgC	101 %
Koffein (wasserfrei)	201 µgC	100 %
Propyphenazon	210 µgC	105 %
Nifedipin	212 µgC	106 %
Gentacin Salbe	200 µgC	100 %
Rinderon Salbe	209 µgC	104 %

(Weitere Informationen in der Applikationsnote Japan TOC O41)



Shimadzu Deutschland GmbH

info@shimadzu.de
www.shimadzu.de

For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.
The content of this publication shall not be reproduced, altered or sold for any commercial purpose without the written approval of Shimadzu. The information contained herein is provided to you "as is" without warranty of any kind including without limitation warranties as to its accuracy or completeness. Shimadzu does not assume any responsibility or liability for any damage, whether direct or indirect, relating to the use of this publication. This publication is based upon the information available to Shimadzu on or before the date of publication, and subject to change without notice.

Application News

Summenparameter – Total Organic Carbon

TOC-Bestimmung nach EP 2.2.44

No. SCA-130-204

Seitdem die USP-Reglementierung (United States Pharmacopoeia) zur Bestimmung des Aqua Purificata und des Aqua ad injectabilia in der European Pharmacopoeia (EP) implementiert wurden, hat sich die TOC-Analyse immer mehr in der Qualitätskontrolle etabliert. Anwender, die ihr pharmazeutisches Wasser nun nach dem TOC-Gehalt prüfen, müssen regelmäßig ihr TOC-System mit einem Systemeignungstest, wie er in der EP Kap. 2.2.44 Methode beschrieben ist, überprüfen.



■ Europäische Pharmacopeia

In der EP 2.2.44 wird keine bestimmte Oxidationstechnik für die TOC-Bestimmung vorgegeben. Die TOC-Systeme müssen zwischen dem anorganischen und dem organischen Kohlenstoff unterscheiden; das kann entweder durch Entfernung des anorganischen Kohlenstoffs (NPOC-Methode) oder durch separate Bestimmung (Differenzmethode) erfolgen. Die Nachweisgrenze für TOC muss mindestens bei 0,05 mg/l liegen. Die Eignung der Methode muss in einem Systemeignungstest nachgewiesen werden.

■ System-Eignungstest

Für den Systemeignungstest wird eine Standardlösung aus Sucrose mit einem Kohlenstoffgehalt von 0,5 mg/l erstellt. Danach wird eine Kontroll-Lösung aus 1,4-Benzochinone mit gleichem Kohlenstoffgehalt angesetzt. Das hierzu verwendete Nullwasser (Reinstwasser) darf einen TOC-Gehalt von 0,1 mg/l nicht überschreiten. Für den Test werden nun alle Lösungen inklusive des verwendeten Nullwassers vermessen und die zugehörigen Antwortsignale aufgenommen:

Nullwasser: r_w

Standardlösung (Sucrose): r_s

Kontrolllösung (Benzochinone): r_{ss}

Von den Peakflächen beider Standardlösungen wird die Peakfläche des Blindwerts abgezogen. Dann wird die Wiederfindung des Benzochinonstandards im Vergleich zu dem Sucrosestandard berechnet.

$$\frac{r_{ss} - r_w}{r_s - r_w} \times 100$$

Wiederfindung in %: $\frac{r_{ss} - r_w}{r_s - r_w} \times 100$

Akzeptiert werden Ergebnisse zwischen 85–115 %. Die Reinstwasserprobe entspricht den Vorgaben, wenn ihr Antwortsignal (r_u) nicht höher als $r_s - r_w$ liegt.



■ TOC-Control L Software

Die Software TOC-Control L vereinfacht die Durchführung des Tests, da Vorlagen für die Erstellung der Kalibrationskurve und der Messung der Kontrollprobe integriert sind

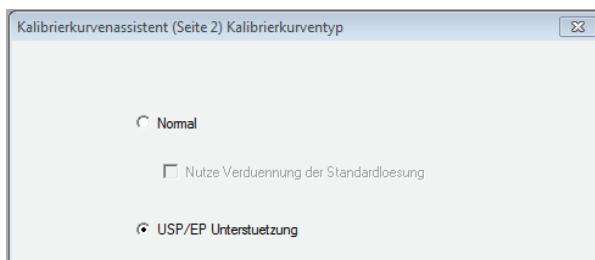


Abb. Kalibrierkurvenassistent

Die folgende Abbildung zeigt ein Beispiel einer EP-Kalibrerkurve (2 Punkte, blank und 500 μ g/l)

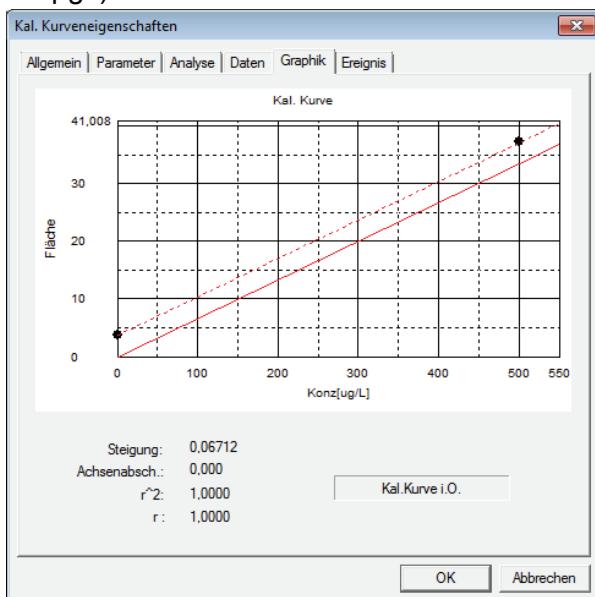


Abb. Kalibrierkurve

Die Bestimmung des Benzochinones wird in dem Assistenten für die Proben / Methodeneigenschaften festgelegt.

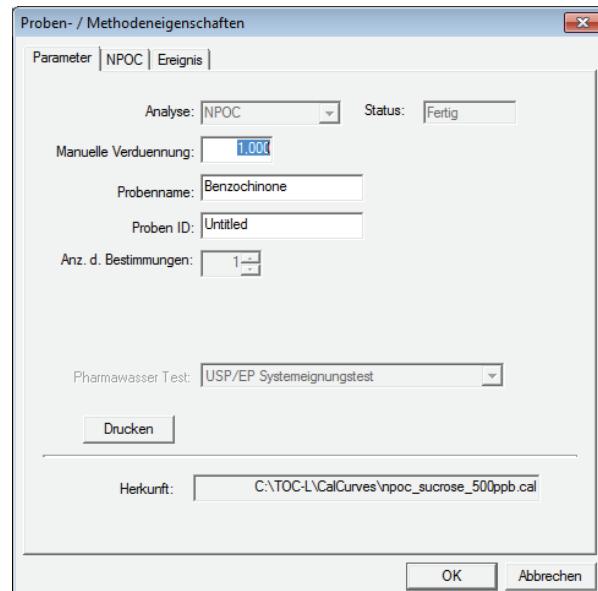


Abb. Benzochinone-Bestimmung

Nach Messung der Benzochinone-Probe berechnet die Software automatisch die Wiederfindung nach E.P 2.2.44, wobei die Flächen für den Blank und die Sucrose aus der Kalibrerkurve genommen wird.

Das Ergebnis wird in der Spalte „Notizen“ in der Probentabelle angezeigt (Abbildung unten)

Washing / Untitled NPOC:0,000mg/L						
	Typ	Analyse	Probenname	Original	Ergebnis	Notizen
15	Unbekannt	NPOC	Washing		NPOC:0,000mg/L	
16	Unbekannt	NPOC	Washing		NPOC:0,000mg/L	
17	Standard	NPOC	Untitled	npoc_sucrose_500ppb.2012_02_03_13_37_01.cal		
18	Unbekannt	NPOC	Benzochinon	npoc_sucrose_500ppb.cal	NPOC:592,7ug/L	107.5% : USP/EP system suitability test: Pass
19	Unbekannt	NPOC	Washing		NPOC:0,000mg/L	

Abb. Ergebnis des System-Eignungstestes in der Probentabelle