

## TOC測定による洗浄バリデーション

## Cleaning Validation by TOC Analyzer

医薬品工業において製造設備を洗浄した後に、設備への残留物を定量し、その量が許容限度以下であることを検証する洗浄バリデーションは、品質管理や安全性の確保の観点から重要です。TOC計で実施する洗浄バリデーションには、サンプリング法や測定法の違いにより次の3種類の方法があります。

- (1) リンスサンプリングーTOC測定法
- (2) スワブサンプリングー水抽出ーTOC測定法
- (3) スワブサンプリングー直接燃焼炭素測定法

今回は、全有機体炭素計TOC-LCPHを使用して、これら3種類の方法で医薬品やその成分を測定しましたので、各々の方法の特徴をご紹介します。

M. Tanaka

## ■残留物測定試料の作製

## Preparation of Residue Sample

洗浄バリデーションのサンプリング法を評価するために、ステンレス製のポットに各種医薬品やその成分を付着させて残留物測定試料を作製しました。今回はTable 1のように水溶性の物質と水に不溶性の物質を使用しました。

水溶性物質は水に、不溶性物質はエタノールあるいはアセトンに溶解させて、2000 mgC/L (=炭素濃度が2000 mg/L)

の溶液を調製し、各溶液100  $\mu$ Lをステンレス製ポットの壁面約5 cm四方のエリアに展開し、溶媒を乾燥させて残留物測定試料としました。この試料の炭素量は200  $\mu$ gとなります。

なお、ゲンタシン軟膏とリンデロン軟膏はあらかじめ島津全有機体炭素計固体試料燃焼装置で物質の炭素濃度をもとめてから調製しました。

Table 1 試料の性質  
Sample Type

物質名	水への溶解性	溶液調製に使用した溶媒
トラネキサム酸	水溶性	水
無水カフェイン	水溶性	水
イソプロピルアンチピリン	不溶性	エタノール
ニフェジピン	不溶性	アセトン
ゲンタシン軟膏	不溶性	エタノール
リンデロン軟膏	不溶性	アセトン

## ■(1) リンスサンプリング-TOC測定法

### Rinse Sampling-TOC Measurement Method

リンスサンプリング-TOC測定法は、製造設備を水でリンス洗浄する場合の最終リンス水を試料としてTOC測定する方法です。この方法はCIP設備や細い配管のような接近できないシステム、日常的に分解できないシステムなどに適していますが、水に溶解しない残留物はサンプリングが難しいと考えられます。

リンスサンプリング-TOC測定法による各種物質の回収率を評価するため、試料の付着したステンレス製ポットに100 mLの純水を入れ、スターラで15分攪拌してリンス水を作製しTOC測定しました。測定データの一部をFig. 1に示します。

残留物測定試料に含まれる炭素量が200 µgですから、すべての試料が水に溶解した場合にはリンス水のTOC濃度は2 mgC/Lとなります。なおブランクを評価するため、何も付着していないステンレス製ポットに水をいれて同様に測定しました。各TOC濃度からブランク濃度を差し引き、理論値2 mgC/Lと比較して回収率を求めました。その結果が

Table 2です。水溶性のトラネキサム酸と無水カフェインは予想どおり高い回収率になりました。また水に不溶性のイソプロピルアンチピリンとニフェジピンは高い回収率となりましたが、ゲンタシン軟膏とリンデロン軟膏は回収率が20 %以下と低くなりました。この結果から、水に溶解しにくい物質の場合には、物質によってリンス水で評価することのできる物質とできない物質があることがわかります。

<測定条件>

分析計 : 島津全有機体炭素計TOC-LCPH

触媒 : 高感度触媒

測定項目 : TOC (=酸性化通気処理によるTOC)

検量線 : 0-3 mgC/Lフタル酸水素カリウム水溶液  
による2点検量線

注入量 : 500 µL

Table 2 リンスサンプリング-TOC測定法の測定結果  
Measurement Results of Rinse Sampling-TOC Measurement Method

物質名	TOC 濃度 [mgC/L]	回収率 [TOC 濃度-ブランク]/理論濃度]
ブランク	0.030	—
トラネキサム酸	2.14	105 %
無水カフェイン	2.19	108 %
イソプロピルアンチピリン	2.20	109 %
ニフェジピン	2.17	107 %
ゲンタシン軟膏	0.117	4.35 %
リンデロン軟膏	0.333	15.2 %

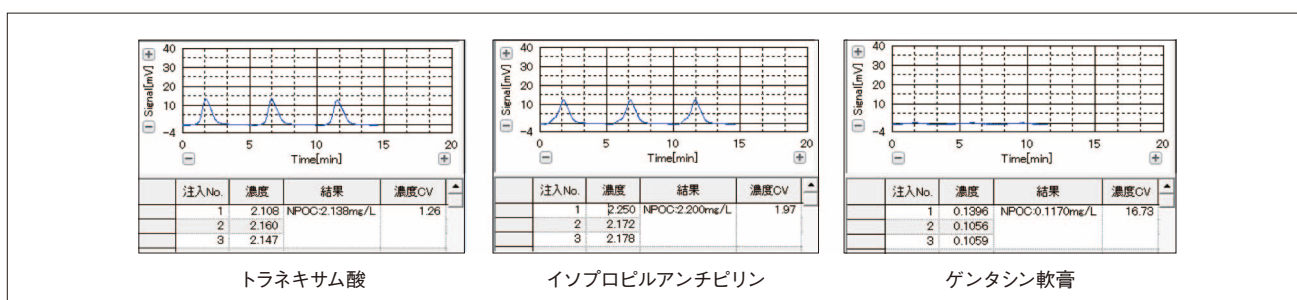


Fig. 1 リンスサンプリング-TOC測定法の測定データ  
Measurement Data of Rinse Sampling-TOC Measurement Method

## ■ (2) スワブサンプリングー水抽出ーTOC測定法

### Swab Sampling-Water Extraction-TOC Measurement Method

スワブサンプリングー水抽出ーTOC測定法は、Fig. 2のように製造設備の内部表面を繊維などのスワブ材で拭き取り、その付着物を水で抽出して抽出液をTOC測定する方法です。スワブ材で設備表面の一定面積を拭き取り残留物を物理的に採取し分析しますので、サンプリング効率は高くなります。しかし、残留物の抽出に水を使用するため水に溶けない物質は抽出しにくいので、(1) リンスサンプリングーTOC測定法と同様に水に溶けない物質は評価が難しいと考えられます。

スワブサンプリングー水抽出ーTOC測定法による各種物質の回収率を評価するため、試料の付着したステンレス製ポットを5 cm四方の繊維スワブ材で拭き取り、それを100 mLの純水の入ったガラス瓶にいれて、1時間スターラで攪拌して抽出し、その抽出液をTOC測定しました。測定データの一部をFig. 3に示します。なお、使用した繊維スワブ材はポリエステル製で有機物質の溶出が少ない、Texwipe社のAlpha10を使用しました。

残留物測定試料に含まれる炭素量が200 µgですから、すべての試料を拭き取りして水で抽出した場合には抽出液のTOC濃度は2 mgC/Lとなります。なおブランクを評価す

ため、何も付着していないステンレス製ポットをふき取り、抽出して同様に測定しました。各TOC濃度からブランク濃度を差し引き、理論値2 mgC/Lと比較して回収率を求めました。その結果がTable 3です。水溶性のトラネキサム酸と無水カフェインは予想どおり高い回収率になりました。また水に不溶性のイソプロピルアンチピリンとニフェジピンも約90 %の高い回収率となりましたが、ゲンタシン軟膏とリンデロン軟膏は回収率が10 %以下と低くなりました。この結果から、水に溶解しにくい物質の場合には、物質によって評価することのできるものとできないものがあることがわかります。

#### <測定条件>

分析計 : 島津全有機体炭素計TOC-LCPH

触媒 : 高感度触媒

測定項目: TOC (=酸性化通気処理によるTOC)

検量線 : 0-3 mgC/Lフタル酸水素カリウム水溶液による  
2点検量線

注入量 : 500 µL

スワブ材 : 5 cm四方のTexwipe社Alpha10を純水で洗浄して乾燥させたもの

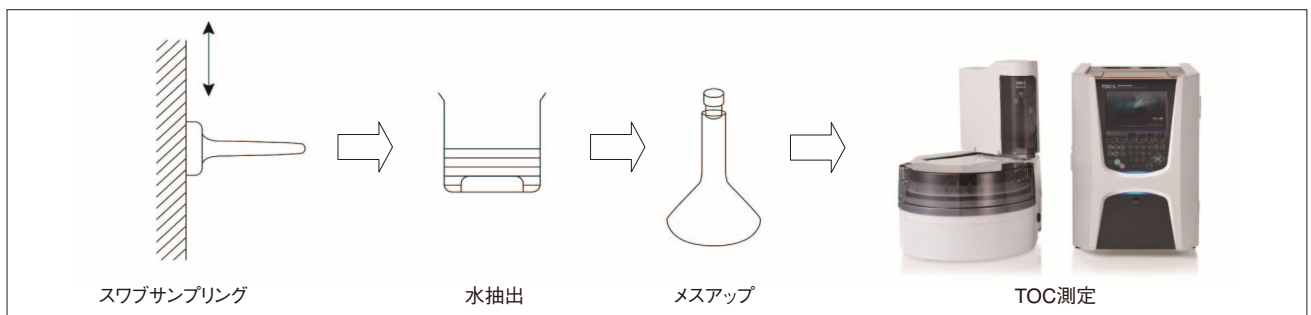


Fig. 2 スワブサンプリングー水抽出ーTOC測定法  
Swab Sampling-Water Extraction-TOC Measurement Method

Table 3 スワブサンプリングー水抽出ーTOC測定法の測定結果  
Measurement Results of Swab Sampling-Water Extraction-TOC Measurement Method

物質名	TOC 濃度 [mgC/L]	回収率 [(TOC 濃度-ブランク)/ 理論濃度]
ブランク	0.059	—
トラネキサム酸	2.19	107 %
無水カフェイン	2.23	109 %
イソプロピルアンチピリン	1.90	92.2 %
ニフェジピン	1.86	89.9 %
ゲンタシン軟膏	0.093	1.70 %
リンデロン軟膏	0.208	7.45 %

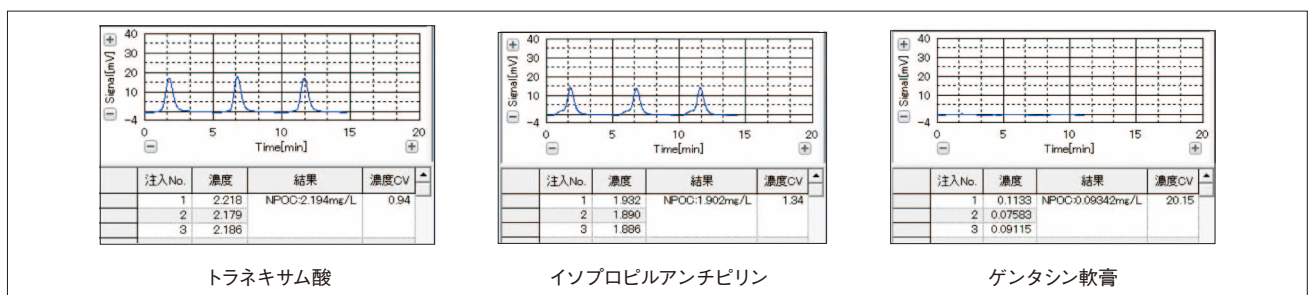


Fig. 3 スワブサンプリングー水抽出ーTOC測定法の測定データ  
Measurement Data of Swab Sampling-Water Extraction-TOC Measurement Method

### ■ (3) スワブサンプリングー直接燃焼炭素測定法

#### Swab Sampling-Direct Combustion Method

スワブサンプリングー直接燃焼炭素測定法は、Fig. 4のように製造設備の内部表面を無機材質の石英ガラスろ紙スワブ材で拭き取り、直接燃焼炭素測定システムで測定する方法です。残留物の付着したスワブ材を試料ポートに入れて、そのまま、固体試料燃焼装置SSM-5000AをTOC計に組み合わせた直接燃焼炭素測定システムで炭素量を測定します。この方法では、水では抽出が困難な不溶性の残留物も採取することができ、またスワブ材からの試料抽出などの前処理を必要としないので迅速かつ簡単に測定することができます。

スワブサンプリングー直接燃焼炭素測定法による各種物質の回収率を評価するため、試料の付着したステンレス製ポットを石英ガラスろ紙スワブ材で拭き取り、そのスワブ材をSSM-5000Aの試料ポートに入れてTC測定しました。測定データの一部をFig. 5に示します。

残留物測定試料に含まれる炭素量が200  $\mu\text{g}$ ですから、すべての試料を拭き取りしただけの場合にはTC値は200  $\mu\text{g}$ となります。なおブランクを評価するため、

何も付着していないステンレス製ポットを拭き取り同様に測定しました。各TC値からブランク値を差し引き、理論値200  $\mu\text{g}$ と比較して回収率を求めました。その結果がTable 4です。水溶性、不溶性に関わらずすべての物質においてほぼ100 %の高い回収率となりました。

#### <測定条件>

分析計	: 島津全有機体炭素計TOC-LCPH+ 固体試料燃焼装置SSM-5000A (セル切り替えバルブセット付加システムでIC回路バイパス)
セル長	: ショートセル
SSMキャリアガス	: 400 mL/min酸素ガス
測定項目	: TC
検量線	: 1 % Cグルコース水溶液30 $\mu\text{L}$ 使用による1点検量線
スワブ材	: ADVANTEC石英ガラスろ紙 QR-100 (直径45 mm)を600 $^{\circ}\text{C}$ で15分加熱処理したもの

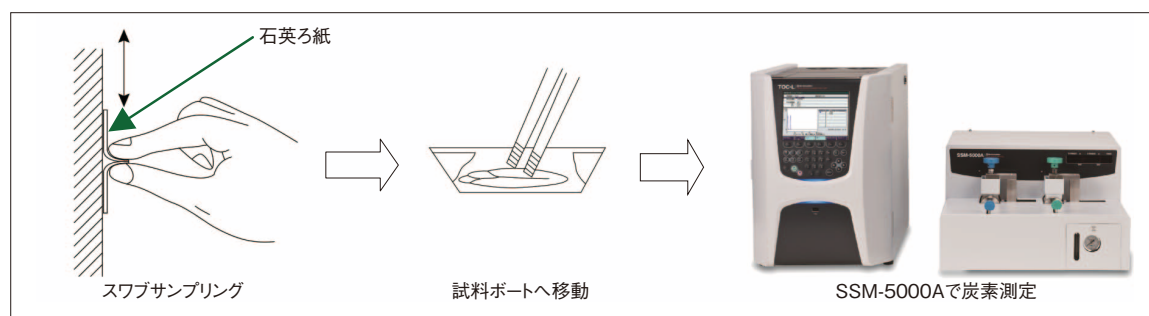


Fig. 4 スワブサンプリングー直接燃焼炭素測定法  
Swab Sampling-Direct Combustion Method

Table 4 スワブサンプリングー直接燃焼炭素測定法の測定結果  
Measurement Results of Swab Sampling-Direct Combustion Method

物質名	TC 値 [ $\mu\text{C}$ ]	回収率 [(TC 値-ブランク)/ 理論値]
ブランク	0.00	—
トラネキサム酸	202	101 %
無水カフェイン	201	100 %
イソプロピルアンチピリン	210	105 %
ニフェジピン	212	106 %
ゲンタシン軟膏	200	100 %
リンデロン軟膏	209	104 %

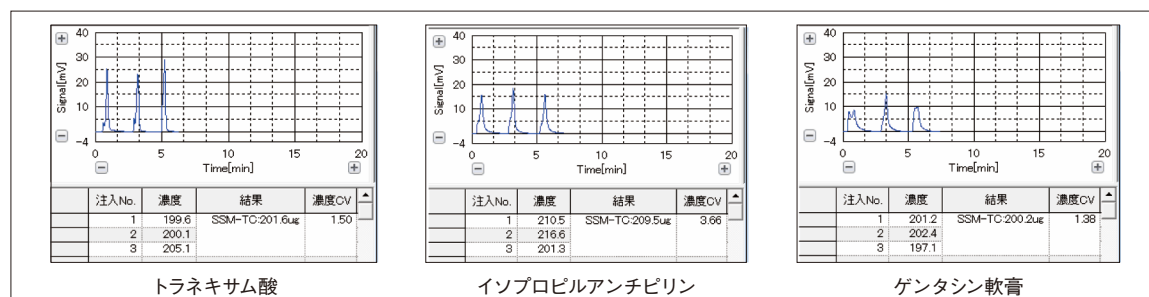


Fig. 5 スワブサンプリングー直接燃焼炭素測定法の測定データ  
Measurement Data of Swab Sampling-Direct Combustion Method

## ■まとめ

### Conclusion

今回用いた測定法と回収率をTable 5にまとめました。

リンスサンプリング法-TOC測定法やスワブサンプリング-水抽出-TOC測定法では、水に溶解しにくい物質の場合には回収率が高いものや低いものがあることがわかりました。これは、ステンレス製ポット表面に物質が付着している強さの違いによるもの

と考えられます。回収率が低い物質は、これらの方法で残留物の評価をするのは難しいと考えられます。

それに対し、スワブサンプリング-直接燃焼炭素測定法は、水溶性、不溶性に関わらずすべての物質で回収率が高く、残留物評価ができました。したがってこの方法は洗浄バリデーションに有効な測定法であることがわかります。

Table 5 測定結果のまとめ  
Conclusion of Measurement Results

物質名	水への溶解性	回収率		
		リンスサンプリング-TOC測定法	スワブサンプリング-水抽出-TOC測定法	スワブサンプリング-直接燃焼炭素測定法
トラネキサム酸	水溶性	105%	107%	101%
無水カフェイン	水溶性	108%	109%	100%
イソプロピルアンチピリン	不溶性	109%	92.2%	105%
ニフェジピン	不溶性	107%	89.9%	106%
ゲンタシン軟膏	不溶性	4.35%	1.70%	100%
リンデロン軟膏	不溶性	15.2%	7.45%	104%

初版発行：2011年7月

 **島津製作所** 分析計測事業部  
応用技術部

島津コールセンター

☎0120-131691  
TEL:075-813-1691

※本資料は発行時の情報に基づいて作成されており、予告なく改訂することがあります。改訂版は下記の会員制 Web Solutions Navigator で閲覧できます。  
<https://solutions.shimadzu.co.jp/solnavi/solnavi.htm>

会員制情報サービス「Shim-Solutions Club」にご登録ください。  
<https://solutions.shimadzu.co.jp/>  
会員制 Web の閲覧だけでなく、いろいろな情報サービスが受けられます。