

岛津分析应用报告

清洗有效性认证

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。

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知道检测的对象化合物,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)。

实验仪器

总有机碳分析仪 TOC-V WP
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 TC 燃烧炉温度: 900°C
SSM-5000A 延迟管: 不短路

TOC-V WP 载气: 高纯氮气 200mL/min

SSM-5000A IC 流路: 短路

SSM-5000A 载气: 高纯氧气 500mL/min

实验药品

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% C 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。

实验准备

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°C。加热 20 分钟后取出,备用。

标准曲线的制作

制作碳含量为 300µg 的单点标准曲线。用 50µL 的微量注射器取 30µL 前述配制的 1% 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 1~2 分钟。此时,在软件的 [背景监控] 窗口,可

以看到在1~2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。

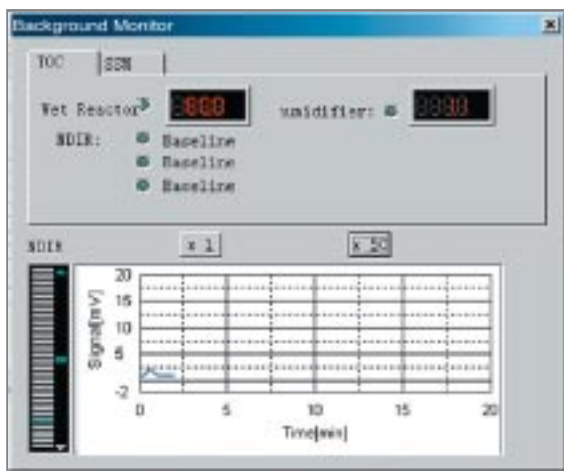


图1 [背景监控] 显示空气中二氧化碳的干扰峰形

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。

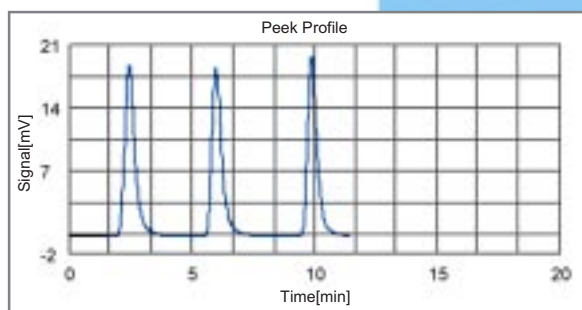


图2 SSM的TC为300 μg C的峰形

表1 SSM的TC为300 μg C标准曲线数据

绝对碳含量(μg 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			

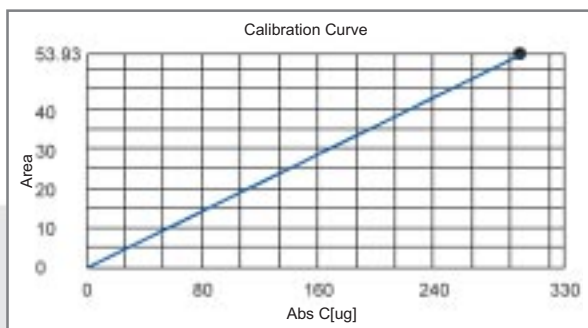


图3 SSM的TC为300 μg C标准曲线

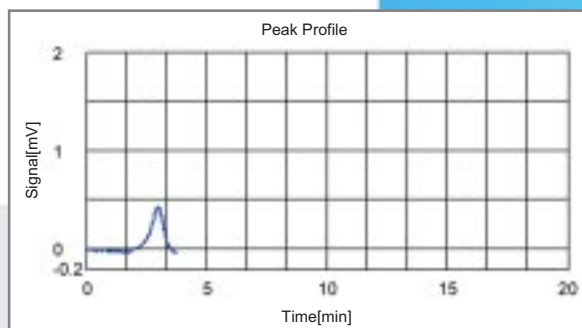


图4 清洗有效性的TC峰形

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200 cm^2 。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 μL 的微量注射器取400 μL 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100 cm^2 。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 μg C/100 cm^2 。

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。

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