

ПОРА ИЗМЕРЯТЬ ОБЩИЙ ОРГАНИЧЕСКИЙ УГЛЕРОД?

Пенни Бристоль из компании Ионикс Инструментс утверждает, что, поскольку большинство фармацевтических лабораторий, следуя требованиям контролирующих органов, уже имеют анализаторы общего органического углерода (ТОС), их можно использовать и для валидации очистки (ВО), чтобы сэкономить время анализа и деньги на приобретение более специфичных анализаторов

Статья публикуется с разрешения редакции журнала «Cleanroom Technology» (February 2004) www.cleanroom-technology.co.uk

В этом номере редакция знакомит читателей с нашим переводчиком материалов из зарубежной периодики – Семеновой Еленой Юрьевной. Мы очень благодарны ей за высокое качество, оперативность и аккуратность выполняемых ею работ. Она является членом редколлегии нашего журнала, и принимала активное участие в переводе книг «Технология чистых помещений» и «Проектирование чистых помещений».



Семенова Елена Юрьевна. Референт-переводчик ООО «Фармапарк». В 1984 г. окончила факультет английского языка Московского ордена Дружбы Народов государственного педагогического института иностранных языков им. М. Тореза. Почти 20 лет работает переводчиком в области медицины и фармацевтической промышленности. Имеет опыт переводов медицинской и фармацевтической литературы. На семинарах иностранных фирм и международных конференциях часто выступает в качестве переводчика.

В тех ситуациях, когда подтверждение отсутствия загрязнений в целом становится важнее идентификации конкретного присутствующего соединения, анализ на ТОС может оказаться более дешевым, чувствительным и быстрым методом, чем более специфические методы анализа. Кроме того, анализ на ТОС может решить проблему непредвиденных соединений. Одной из областей, где этот метод получает все более широкое распространение, является проведение анализов в ходе валидации очистки на фармацевтических и биотехнологических предприятиях.

Специфичность и неспецифичность

Какие аналитические методы лучше подходят для мониторинга чистоты? Все методы можно разделить на две большие категории: специфичные и неспецифичные.

При валидации очистки наиболее часто используемым специфичным методом, т.е. методом, который обнаруживает конкретное соединение в присутствии потенциальных примесей, является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Из неспецифичных методов наиболее распространен анализ на общий органический углерод (ТОС), когда в ходе одного анализа на общий органический углерод обнаруживаются все органические или углеродосодержащие соединения, независимо от их типа.

В ходе валидации очистки часто бывает необходимо установить допустимые пределы остаточного содержания не одного, а нескольких веществ. Будучи неспецифичным методом, анализ на ТОС позволяет в ходе одного анализа обнаружить остаточное загрязнение целым рядом соединений. Учитывая, что

речь идет о множестве соединений, включая действующие и вспомогательные вещества, а также моющие средства, использование специфичного метода потребовало бы проведения множества анализов, причем из поля зрения могут выпасть некоторые детергенты или непредвиденные загрязнения. Анализ на ТОС позволяет обнаружить все эти ингредиенты всего за один анализ путем определения концентрации содержащегося в них углерода.

Различные анализаторы общего углерода используют разные методы анализа. Некоторые из них лучше других подходят для определения ТОС при валидации уборки. В настоящей статье все ключевые характеристики, данные и параметры сравниваются с анализаторами ТОС, основанными на принципе УФ/персульфатного окисления, такими как анализатор Sievers 800 ТОС 1, в котором используется метод мембранной кондуктометрии. Показано, что такие анализаторы имеют ряд преимуществ перед ВЭЖХ в областях, рассматриваемых ниже.

Использование по требованию контролирующих органов

В настоящее время применение анализа на ТОС в фармацевтической промышленности уже является требованием контролирующих органов [2 – 6]. Фармакопея США (USP), Японская Фармакопея (JP) и Европейская Фармакопея (EP) предписывают его использование на различных этапах фармацевтического производства, например, при получении воды для инъекций.

Учитывая эти требования контролирующих органов, на большинстве предприятий уже есть анализаторы ТОС, и нет необходимости тратить дополнительные средства на обеспечение

альтернативных методов анализа при валидации очистки. Кроме того, для валидации очистки в уже имеющиеся протоколы достаточно внести лишь небольшие изменения и один протокол валидации очистки можно использовать в различных помещениях предприятия.

Сравнительные исследования

Анализ на ТОС характеризуется отличной чувствительностью и степенью извлечения определяемого вещества. Проведено множество исследований по сравнению эффективности ТОС-анализа и ВЭЖХ с точки зрения валидации очистки. По данным исследования Jenkins и соавт. [7] ТОС-анализ оказался наиболее предпочтительным из всех опробованных методов анализа (включая ТОС-анализ и ВЭЖХ). Продемонстрировав высокую степень извлечения при анализе ряда соединений, авторы показали, что ТОС-анализ дает результаты не хуже или лучше, чем ВЭЖХ. Авторы выдвигают убедительный аргумент в пользу использования ТОС-анализа для валидации очистки: «ТОС-анализ отличается низким порогом обнаружения, быстротой, дешевизной по сравнению с другими методами и позволяет обнаружить все содержащие углерод примеси».

Как отмечалось выше, для ТОС-анализа характерна высокая степень извлечения определяемого вещества, причем это справедливо даже для соединений, которые принято считать не растворимыми в воде. Имеются данные, подтверждающие, что ТОС-анализ можно использовать и для углеродосодержащих соединений, слабо растворимых в воде, при этом достигается такая же или более высокая степень извлечения, чем при ВЭЖХ (см. таблицу А [8]).

Кроме того, будучи неспецифичным методом, ТОС-анализ позволяет обнару-

жить все углеродосодержащие компоненты, присутствующие в образце. Его повышенная чувствительность, достигающая у некоторых приборов 0,05 частей на миллиард, обеспечивает обнаружение загрязнения, не выявляемого методом ВЭЖХ.

Применяя ТОС-анализ, пользователь может быть уверен, что загрязнение всеми активными или инертными соединениями, используемыми в процессе производства, включая детергенты, и загрязнение неизвестного или непредвиденного происхождения, находится на допустимо низком уровне. Хотя есть публикации, указывающие на возможность выявления поверхностно активных веществ методом ВЭЖХ, речь в них часто идет о концентрированных образцах. В результате получаются высокие пределы обнаружения и количественного определения, и невозможно судить о возможности обнаружения этих продуктов в сильно разведенных образцах, т.е. в наиболее вероятной при валидации очистки ситуации. Опять-таки в силу своей неспецифичности ТОС-анализ гарантирует обнаружение всех углеродосодержащих компонентов детергента, а высокая степень извлечения позволяет обнаружить загрязнение, которое не может быть обнаружено методом ВЭЖХ. Кроме того, учитывая трудоемкость и длительность ВЭЖХ-анализа, встает вопрос о временной чувствительности, которая имеет место в случае быстро распадающихся биотехнологических продуктов.

Поскольку при ТОС-анализе учитываются все присутствующие в образце углеродосодержащие соединения, в плане загрязнения он отражает наихудший сценарий. Один из подходов к валидации очистки заключается в предположении, что источником всего обнару-



Автоматический пробоотборник Sievers 800 TOC

женного углерода является остаточное загрязнение самым сильнодействующим или токсичным компонентом, как правило, действующим веществом. При определении концентрации углерода предполагают наихудшую ситуацию и считают, что источником углерода является самый токсичный материал. Если результат определения ниже установленного допустимого предела, нет необходимости идентифицировать загрязнение, поскольку предполагается, что он отражает наихудшую ситуацию [9].

Таблица А

Степень извлечения считающихся не растворимыми в воде веществ при ТОС-анализе и ВЭЖХ [6]

Активное вещество	Растворимость (по Merck Index)	Действительная растворимость	(как общий органический углерод)	Степень извлечения (ВЭЖХ)	Степень извлечения (ТОС-анализ)
Сульфацетамид	труднорастворимый	> 10 000 ppm	> 5 000 ppm	91,0%	93,1%
Сульфабензамид	практически нерастворимый	300 ppm	127 ppm	71,2%	78,0%
Сульфатазол	практически нерастворимый	600 ppm	254 ppm	82,4%	86,5%

Степень извлечения из купонов при уровне 4 мкг/см² (-2 ppm общего органического углерода в образце объемом 2 мл)



Подготовка образца для валидации очистки

Быстрота анализа

Автоматизированный и быстрый ТОС-анализ позволяет проводить большое число определений. После сбора и подготовки образцов работа анализатора практически не требует присутствия человека. Так, при использовании автоматического пробоотборника и соответствующего программного обеспечения возможна подготовка и анализ более двух десятков 40-миллилитровых образцов без участия оператора. Учитывая скорость ТОС-анализа, продолжительность которого обычно составляет шесть минут, достигается более высокая по сравнению с ВЭЖХ производительность, причем работа анализатора не требует присутствия оператора.

Меньшая стоимость

ТОС-анализ связан с меньшими капитальными и эксплуатационными затратами. Как правило, цена ТОС-анализатора существенно ниже цены оборудования для ВЭЖХ – разница может достигать 25%. Как отмечалось выше, ТОС-анализаторы имеются на большинстве предприятий, что обусловлено требованиями Фармакопеи США. Это же

оборудование можно использовать и для валидации очистки, благодаря чему можно избежать затрат на его приобретение. Кроме того, при ТОС-анализе эксплуатационные расходы составляют от 40 до 75% эксплуатационных расходов при традиционной ВЭЖХ. При этом не учитываются затраты времени на частое техническое обслуживание и калибровку ВЭЖХ-хроматографа; некоторые ТОС-анализаторы требуют калибровки только один раз в год и минимального обслуживания.

Следует также учитывать простоту рутинного ТОС-анализа. Его проведение не требует специального обучения, отработка методики сведена к минимуму, что позволяет высвободить оператора для другой работы. Для ВЭЖХ часто требуются специально обученные, более высокооплачиваемые сотрудники, а анализ образца без участия человека невозможен.

ТОС-анализ становится все более ценным и часто используемым инструментом при валидации очистки [7]. Простота проведения анализа и отработки методики, дешевизна, высокая чувствительность и степень извлечения – все

это делает определение общего органического углерода идеальным методом анализа при валидации очистки.

На сайте компании Ionics Instruments (www.ionicsinstruments.com) читатель найдет подборку технических и научных публикаций по ТОС-анализу и другим методам, применяемым в медицинской, полупроводниковой и фармацевтической промышленности.

Библиография

1. Ionics Instruments website [www](http://www.ionicsinstruments.com)
2. United States Pharmacopoeia <643> TOC, January 2003.
3. Food and Drug Administration, Current Good Manufacturing Practice Regulations, 21 CFR 211.67.
4. Japanese Pharmacopoeia XIV
5. European Commission Working Party on Control of Medicines and Inspections (<http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2001/feb/annexel5.pdf>)
6. Pharmeuropa, Volume 18, No.4, 1994, pp. 60-73.
7. Jenkins, K.M. and Vanderwielen, A.J. «Cleaning Validation: «An Overall Perspective», Pharmaceutical Te

При ходьбе могут возникать электростатические заряды до 35.000 Вольт. Но даже небольшой разряд в 20 Вольт способен вывести из строя чувствительный электронный прибор...

Электропроводные напольные покрытия из каучука **nora®** и ПВХ-покрытия **Gerflor** обеспечивают максимальную защиту от электростатических зарядов.

- электрическое сопротивление $10^5 < R_x < 10^7$
- статический заряд на поверхности менее 2 кВ
- монолитное укрытие пола за счет применения герметизирующих материалов
- соответствие требованиям «чистых помещений» и нормам DIN 51953, EN 1081, VDE 0100
- монтаж покрытий и устройство заземления с гарантией до 5 лет

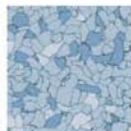
ЭЛЕКТРОПРОВОДНЫЕ НАПОЛЬНЫЕ ПОКРЫТИЯ

ЛИК-СТРОЙ осуществляет поставку электропроводных напольных покрытий, клея и других расходных материалов, а также выполняет работы по устройству электропроводного пола в соответствие с требованиями заказчика.

ЛИК-СТРОЙ
НАПОЛЬНЫЕ ПОКРЫТИЯ

929-6474 929-6640

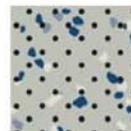
Москва, Цветной бульвар, 17
info@licstroy.ru
www.licstroy.ru



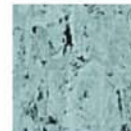
Technics EL5



Accord EL7



Duo EL plus



Royal LG 2