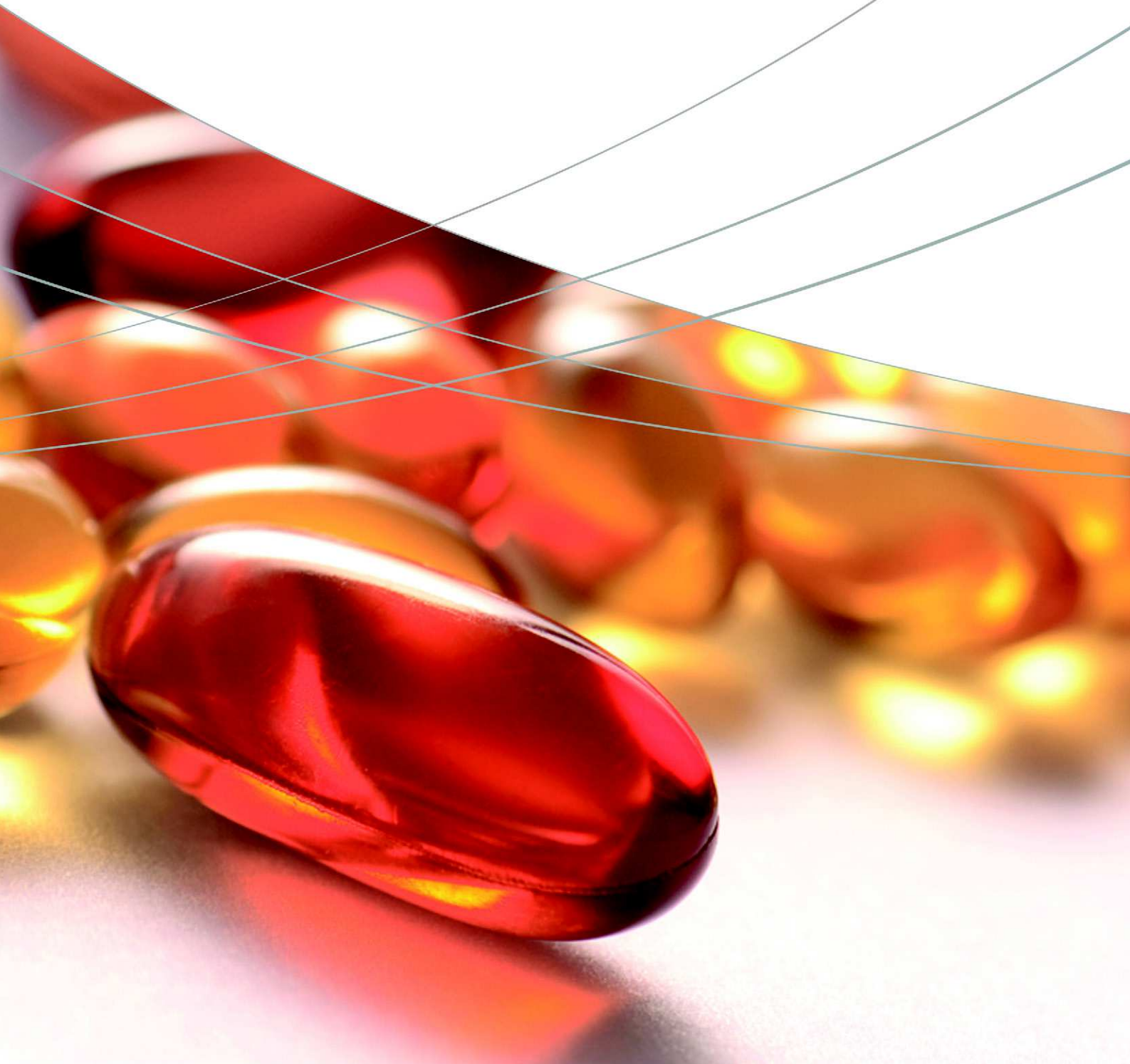


## 2. Pharmazeutische Industrie





## 2. Pharmazeutische Industrie

---

- |   |   |
|---|---|
| 2.1. TOC-Bestimmung in Reinstwasser                             | 2.4. TOC-Bestimmung nach EP 2.2.44                                      |
| 2.2. TOC-Bestimmung in der Reinigungsvalidierung – Final Rinse  | 2.5. TOC-Bestimmung in Reinstwasser mittels nasschemischer UV Oxidation |
| 2.3. TOC-Bestimmung in der Reinigungsvalidierung – SWAB Methode | 2.6. TOC-Bestimmung nach USP 643 (USP 36-NF 31)                         |
- 

Die Pharmazeutik 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 Gerätschaften 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 Auswertesoftware erfüllt ebenso wie die Analysatoren alle Anforderungen der FDA und Pharmakopoeia.

Nähere Informationen finden Sie in den einzelnen Applikationschriften (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 verwendete 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 Arzneimitteln, 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 Arzneimitteln 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  $\text{CO}_2$  umsetzt; anschließend wird das entstandene  $\text{CO}_2$  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<sub>CPH</sub>

Der TOC-V<sub>CPH</sub> 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, Ansäuern und Ausgasen vom Gerät übernommen werden.

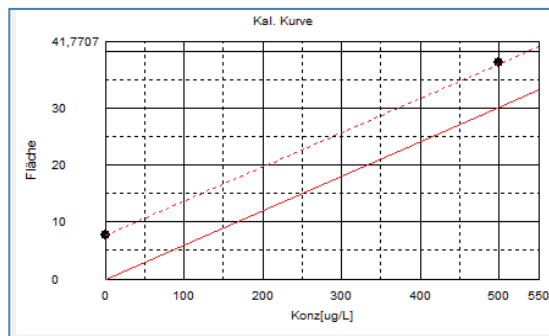


Abb. NPOC- Kalibrierung (Blank und 500µg/L)

Die Nachweisgrenze liegt bei Verwendung des hochsensitiven Katalysators bei 4 µg/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<sub>b</sub>-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<sub>WP</sub>

Die zentrale Technik des TOC-V<sub>WP</sub>-Analysators ist die kraftvolle Oxidation durch die Verbindung von Natriumpersulfat und der UV-Oxidation bei 80 °C. Der TOC-V<sub>WP</sub> 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 (0,5µg/L) und guten Reproduzierbarkeiten im unteren ppb-Bereich. Aus diesem Grund bietet sich der TOC-V<sub>WP/WS</sub> besonders zur TOC-Bestimmung im Ultra-Spurenbereich an.

#### TOC-V WP Probenmessung

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

Persulfatlsg.: 1,5mL

Injektionsvol.: 20,4 mL

Ergebnis: 2,44 ± 0,42 µg/L TOC (NPOC)

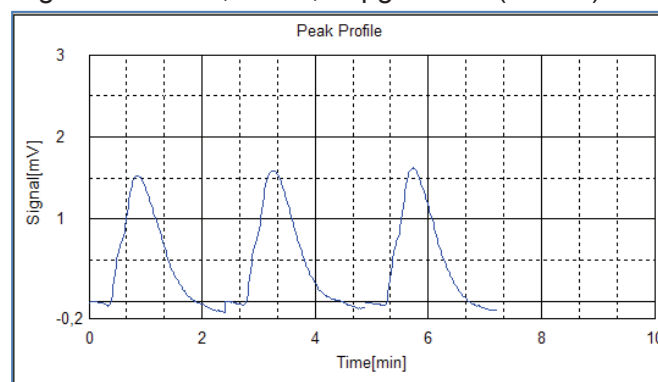


Abb. Peakgrafik einer TOC-V<sub>WP</sub> Messung

#### ■ 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<sub>b</sub>-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<sub>CPH</sub> mit hoch sensitiven Katalysator ASI-L (40ml), Externes Sparge-Kit.

TOC-V<sub>WP</sub> mit ASI-V (40ml)



## 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 Reinigungsmittel- 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 CO<sub>2</sub> 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, solange 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<sub>CPH</sub> 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.

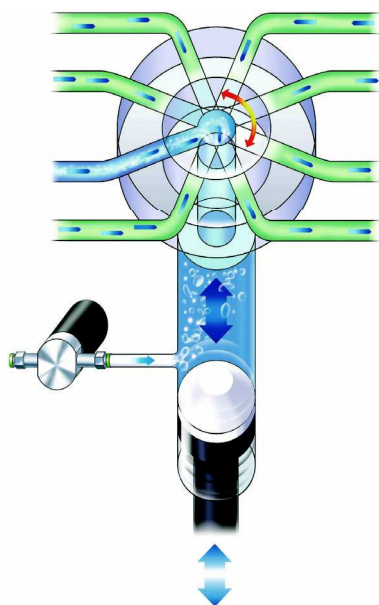


Abb.: ISP-Modul der TOC-L Serie

Die Möglichkeit der simultanen Bestimmung des TN<sub>b</sub> (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<sub>WP</sub> 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<sub>CPH</sub>  
 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 Model 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.

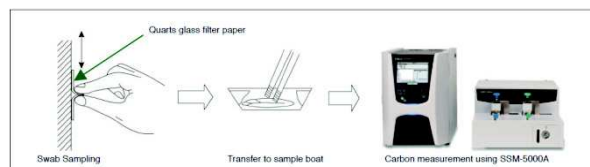
Dort werden alle Kohlenstoffverbindungen zu CO<sub>2</sub> oxidiert. Um eine vollständige Oxidation zu gewährleisten befindet sich zusätzlich ein Katalysator in der Verbrennungsröhre. Das entstandene CO<sub>2</sub> wird nun zum Detektor des Hauptgeräts transportiert. Im NDIR-Detektor der TOC-L Serie 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 Keramikscheibchen 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 sauberen Wasser angefeuchtet und die definierte Fläche nach vorgeschriebener Prozedur abgewischt. Der verwendete Swab wird nun gefaltet, in das saubere Keramikscheibchen 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  
Tränergas: 400 mL/min Sauerstoff (SSM)  
Messtyp: TC  
Kal-Kurve: 1-Punkt Kalibrierkurve mit 30µL einer 1%C Glucoselösung  
Swab: Advantec QR-100 Quarzglas 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)



## Application News

**No.** SCA-130-204

Summenparameter – Total Organic Carbon

TOC-Bestimmung nach EP 2.2.44

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 Succrose 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 Succrostandard berechnet.

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

Wiederfindung in %:

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

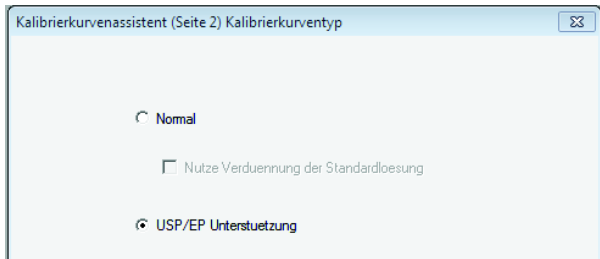


Abb. Kalibrierkurvenassistent

Die folgende Abbildung zeigt ein Beispiel einer EP-Kalibrierkurve (2 Punkte, blank und 500µg/l)

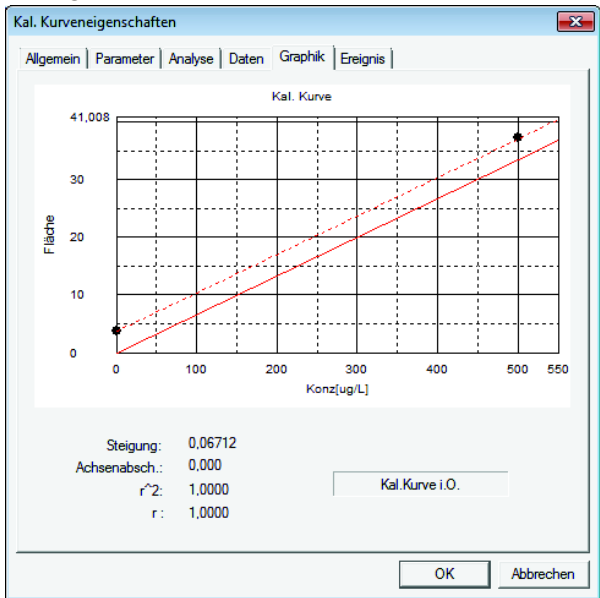


Abb. Kalibrierkurve

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

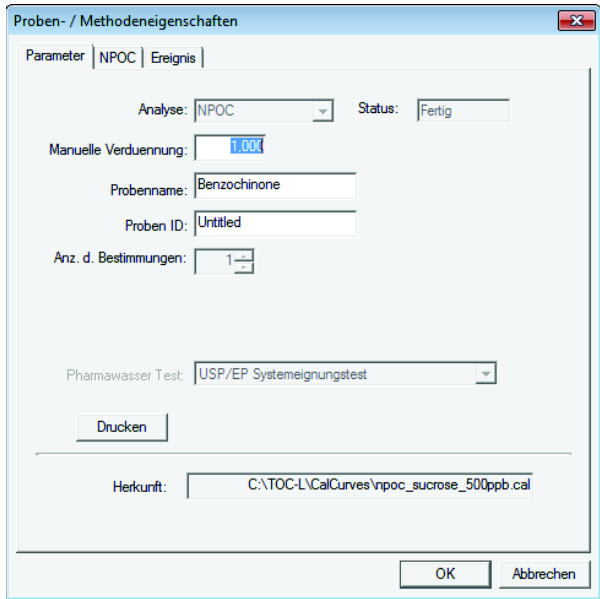


Abb. Benzochinone-Bestimmung

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 Kalibrierkurve 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

## Application News

**No.** SCA-130-205

Summenparameter – Total Organic Carbon

### TOC im Reinstwasser mittels nasschemischer UV-Oxidation

Anlagen zur Wasseraufbereitung liefern über Vorentsatzung, Umkehrosmose, Ionenaustauscher und Destillation Reinstwasser und Reinstwasser, so z.B. gereinigtes Wasser und Wasser für Injektionszwecke nach Arzneibuchvorgaben für den pharmazeutischen Gebrauch.



Obleich die Herstellung und die Qualität der verschiedenen Reinstwässer in der europäischen Pharmacopoeia auf unterschiedlichste Art und Weise beschrieben werden, in allen wird die organische Belastung mit Hilfe des TOC-Parameters bestimmt.

#### ■ TOC-Bestimmung in 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  $\text{CO}_2$  umsetzt.

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.

In der EP 2.2.44 wird keine bestimmte Oxidationstechnik für die TOC-Bestimmung vorgegeben. Die TOC-Systeme müssen lediglich zwischen dem anorganischen und dem organischen Kohlenstoff unterscheiden können; 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.

#### ■ TOC-V WP mit nasschemische UV-Oxidation



Die zentrale Technik des TOC-V<sub>WP/WS</sub>-Analysators ist die kraftvolle Oxidation durch die Verbindung von Natriumpersulfat und der UV-Oxidation bei 80 °C.

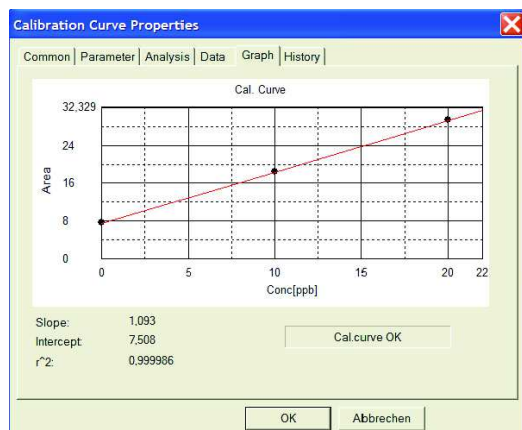
Diese drei Merkmale gewährleisten, dass alle gelösten Kohlenstoffverbindungen erfasst werden. Da zur Bestimmung eine Persulfatlösung genutzt wird, ist es wichtig, dass sie keine organischen Verunreinigungen enthält.

Der TOC-V<sub>WP/WS</sub> besitzt hierfür eine automatische Reagenzien-Vorbereitung, die eventuelle Verunreinigungen der Persulfatlösung eliminiert. Damit wird sichergestellt, dass der ermittelte TOC-Wert wirklich aus der Messprobe kommt – und nicht aus der verwendeten Reagenzien-lösung.

Zusammen mit dem hohen Injektionsvolumen (bis zu 20,4 ml) und dem hoch-sensitiven NDIR-Detektor führt dies zu extrem niedriger Detektionsgrenze und hervorragenden Reproduzierbarkeiten im unteren ppb-Bereich. Aus diesem Grunde bietet sich der TOC-V<sub>WP/WS</sub> besonders zur TOC-Bestimmung im Ultra-Spurenbereich an.

#### ■ Kalibrierung:

Methode: NPOC  
Ansäuern: 3%  
Ausgaszeit: 3 Minuten  
Oxidationsmittel: 1,5%  
Injektionsvolumen: 20,4 ml



#### Verfahrenskenndaten (nach DIN 32645)

Nachweisgrenze: 0,3µg/l TOC (NPOC)  
Bestimmungsgrenze: 2,2µg/l TOC (NPOC)

#### ■ TOC-Control V Software

In der pharmazeutischen Industrie arbeiten viele TOC-Systeme im regulierten Bereich und sind somit verschiedenen Regularien unterworfen.

Dies gilt insbesondere für die Gerätesoftware.

Die Software TOC-Control V zur Steuerung der TOC-V Serie hilft diese Regularien zu erfüllen und dabei dennoch benutzerfreundlich zu bleiben. Schon während der Installation der Software wird entschieden, nach welchen Kriterien die Software arbeiten soll. Die gewählten Parameter können später nicht mehr deaktiviert werden.

Die Nutzung der Software kann durch Zugriffsrechte der Anwender gesteuert werden. Es ist nun auch möglich, den Benutzer während des laufenden Betriebs zu ändern. Dies ist besonders für Laboratorien wichtig, die im Schichtbetrieb arbeiten.

Im Audit Trail werden alle Operationen der Software automatisch gespeichert. Dies erfolgt völlig im Hintergrund; nur bei Änderungen von bestehenden Parametern wird ein Kommentar gefordert. Die Speicherung der Daten erfolgt in einer MSDE-Datenbank.

Die Software TOC-Control V vereinfacht ihrerseits die Durchführung der Tests die in der Pharmacopeia beschrieben sind, da Vorlagen für die Erstellung der Kalibrierkurve und der Messung der Kontrollprobe integriert sind.

Der Systemeignungstest wird in einer speziellen Kontrollprobenvorlage definiert. Nach der Vermessung der Kontrollprobe (Benzochinone) wird automatisch die Wiederfindung berechnet und mit den vorgegebenen Grenzen (85 -115 %) verglichen und dokumentiert.



## Application News

**No. SCA-130-206**

Summenparameter – Total Organic Carbon

### TOC –Bestimmung nach USP 643 (USP 36-NF 31)

1996 hat die US Pharmacopeia den TOC-Parameter eingeführt, um Verunreinigungen in Aqua Purificata und Aqua ad injectabilia zu bestimmen. Für andere Wässer in der pharmazeutischen Industrie wurde weiterhin der nass-chemische Kaliumpermanganat-Test eingesetzt. Anscheinend hat sich die TOC-Bestimmung so bewährt, dass sie nun den nass-chemischen Test ablöst.



Dazu wird nun in der aktuellen Version der USP <643> (USP 36-NF 31) zwischen „Bulk Water“ und „Sterile Water“ unterschieden. Das Kapitel „Bulk Water“ beschreibt die Spezifikation für aufbereitetes Wasser, das direkt nach der Erzeugung als „gereinigtes Wasser“, „Wasser für Injektionszwecke“, „Wasser für Blutdialyse“ oder als „Kondensat“ verwendet wird. Für die TOC-Bestimmung gelten folgende Bedingungen:

Nachweisgrenze:	< 0,05mg/l C
Blindwasser (Std), $r_w$ :	max. 0,1mg/l C
Std-Lösung (Sucrose), $r_s$ :	0,5 mg/l C
SST (Benzochinone), $r_{ss}$ :	0,5 mg/l C
Wiederfindung:	85 – 115%
Grenze für die Wässer $r_u$ :	<( $r_s - r_w$ )

Neu ist das Kapitel „Sterile Water“; es behandelt steriles gereinigtes Wasser, steriles Wasser für Injektionszwecke, steriles Wasser zur Spülung und steriles Wasser zur Inhalation. Steriles Wasser kann in verschiedenen Verpackungsformen gelagert werden. Für die TOC-Bestimmung gelten aber im Vergleich zum Bulk Water andere Bedingungen:

Nachweisgrenze:	< 0,05mg/l C
Blindwasser (Std), $r_w$ :	max. 0,1mg/l C
Std-lösung (Sucrose), $r_s$ :	8 mg/l C
SST (Benzochinone), $r_{ss}$ :	8 mg/l C
Wiederfindungsbereich:	85 – 115%
Grenze für die Wässer $r_u$ :	<( $r_s - r_w$ )

#### ■ Auswirkung der neuen Bestimmung

Die bisherigen Anforderungen in der USP <643> (bulk water) stimmen mit den Anforderungen in der Europäischen Pharmacopeia überein (Nachweisgrenze, Konzentrationen der Standardlösung (Sucrose) und Systemeignungslösung (Benzochinone) und Wiederfindungsbereich). Daher reichte eine Validierung der TOC-Systeme für beide Bestimmungen aus.

Die Ansprüche der neuen USP <643> erfordern zusätzlich die Durchführung des Systemeignungstest mit den höheren Konzentrationen.

Für die Anwender von Shimadzu TOC-Systemen bedeutet dies nur ein Anlegen einer weiteren Kalibrierkurve (Sucrose, 8mg/L, siehe Abb.1) und Kontrollprobe (Benzochinone, 8mg/L, siehe Abb. 2) sowie die bestehende Validierung mit diesen Daten zu erweitern.

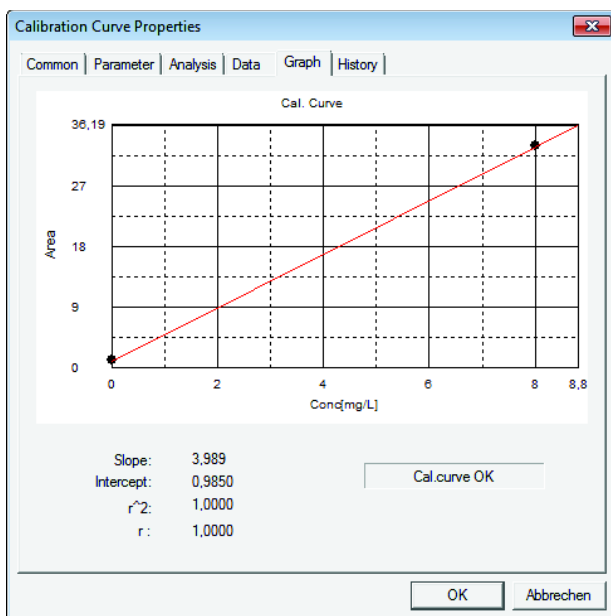


Abb. 1 : Kalibrierkurve, Sucrose 8mg/L

Weitere Modifikationen an den TOC-Systemen sind nicht notwendig.

### ■ Shimadzu TOC-Systeme

Shimadzu bietet zwei Systeme, die sich für die TOC-Bestimmung in Reinstwasser hervorragend empfehlen: Nutzt der TOC- $V_{WP/WS}$  die nass-chemische Oxidation, so

arbeitet der TOC- $L_{CPH}$  mit der katalytischen Oxidationsmethode bei 680 °C.

Beide Gerätetypen mit ihren unterschiedlichen Oxidationsmethoden eignen sich für die TOC-Bestimmung nach der neuen amerikanischen Pharmacopeia (USP <643>) und der Europäischen Pharmacopeia (EP 2.2.44). 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; damit erhöht sich der Informationsgehalt. Der Vorteil der nass-chemischen Oxidation liegt in dem sehr hohen Injektionsvolumen, das einen extrem empfindlicheren Messbereich und die hohe Reproduzierbarkeit im unteren ppb-Bereich mit sich bringt.

### ■ Empfohlenes Gerät / Ausstattung

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

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

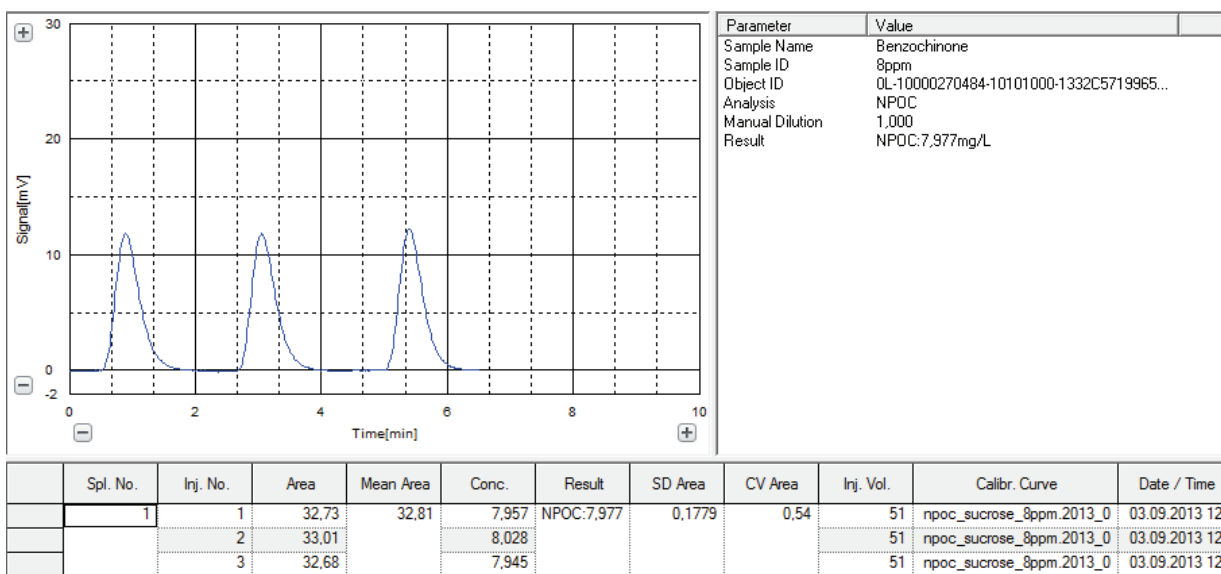


Abb. 2: Kontrollprobe, Benzochinone 8mg/L