

タイトル：総有機炭素導直流導電率測定における紫外線酸化分解の正確度と精度の改善のためのイノベーション

著者： Roger Schmid and Randy Turner  
(Pharmaceutical Engineering, 2014, Vol 34, No4)

翻訳： 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 塚田 貴久 (Takahisa TSUKADA)

本稿では、総有機炭素導直流導電率測定における紫外線酸化分解の正確度と信頼性の改善のためのイノベーションについて記載する。

総有機炭素 (Total Organic Carbon; TOC) は自然界の有機物に由来する炭素である。総有機炭素はタンニン酸やバクテリア、貝殻などから自然発生する有機酸に由来する。総有機炭素の測定は医薬品製造業において大変重要である、なぜなら様々な規制当局が注射用水 (Water For Injection; WFI) やその他の医薬品製造用水における総有機炭素を制限しているからである。主な規制ガイドラインは以下に組み込まれている。

1. USP<643>, 総有機炭素, United States Pharmacopoeia 36-NF31, Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, Md.(2013).
2. USP<645>, 水導電率, United States Pharmacopoeia 36-NF31, Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, Md.(2013).
3. USP<1231>, 医薬品製造を目的とする水, United States Pharmacopoeia 36-NF31, Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, Md.(2013).
4. E.P2.2.38, 導電率, European Pharmacopoeia, vol.7.0, Council of Europe, Strasbourg, France(2013).
5. E.P2.2.44, 医薬品製造用水中の総有機炭素, European Pharmacopoeia, vol.7.0, Council of Europe, Strasbourg, France(2013).
6. J.P4.5.2, 有機不純物の指標としての総有機炭素のモニタリング, JPXVI.

総有機炭素の測定を行うには、生じた二酸化炭素の定量的測定を行えるように有機分子は無機炭素に分解されていなくてはならない。有機分子は熱分解、紫外線過硫酸酸化、そして直接紫外線酸化によって無機炭素に分解される。以下は総有機炭素分析の一般的な方法である。

1. 非分散赤外線検出器を用いた熱分解

2. 非分散赤外線検出器を用いた紫外線過硫酸酸化
3. 導電率検出器を用いた紫外線過硫酸酸化
4. 導電率検出器を用いた直接紫外線酸化

どの方法も、水中に存在する有機炭素の酸化とその酸化により生じた二酸化炭素の測定に基づくものである。これらのすべての方法は、どのように酸化と測定が技術的に行われるかに依存した利点と欠点を持っている。従って、それぞれの適用は異なった方法のどれが最も適しているか最初に吟味しなくてはならない。

## 総有機炭素の測定法

### 熱分解

この方法により、有機分子は高熱によって破壊される。この方法には、分解されにくい化合物（浮遊物質や摩耗粉）も完全に分解される（図 1）。これは特に高総有機炭素価（例：都市の下水）に対しては一般的な方法である。

### 非分散赤外線や導電率検出器を用いた紫外線過硫酸酸化

紫外線光や過硫酸を用いた湿式化学酸化は、特に精製水や超純水には、「標準的な方法」として広く普及し、用いられている。この方法のとても優れた利点は、高精度での 1ppb 以下から 100ppm 以上までの幅広い動作範囲である。

### 直接紫外線酸化

直接紫外線酸化は超純水と、化学薬品が不要である製剤用水のみの適用である。これらの手段は最近数年間でだんだん使用され始めてきている。本稿では、具体例によって近代的な総有機炭素測定方法の可能性と限界を示す。直接紫外線オンラインモニターの特徴の詳細は定期作業の簡便化と安全性保証という最新の発展（例：機能的試験）を示すことで提示されるであろう。上記全ての言及された方法は、そのシステムの限界による個々の利点と欠点を持っている。この理由により、その適用と環境に応じて測定方法を厳密に選択することは重要である。

## 導電率検出器による直接紫外線酸化

なぜ直接紫外線酸化は製薬産業において総有機炭素モニターに頻繁に選択されるのか？この方法は迅速でとても信頼できる。化学物質は不要であり管理の単純さと簡単さが分析器の単純化と小型化を可能としている。最初の導電率測定後、試料は紫外線反応装置の中へ流入する。この SWAN デザインでは、水は紫外線光源の表面を直接伝って、2 番目の導電率測定セルに流入する。総有機炭素濃度は 2 つの検知器による異なった値より算出される（図 3）。

## TOC=TC-TIC

### ・TIC 総非有機炭素

成分は例えば二酸化炭素などの非有機資源に由来する。  
値はセンサー1によって決定される。

### ・TC 総炭素

有機炭素と非有機炭素の合計 (TIC+TOC)、値はセンサー2によって決定される。

### ・TOC 総有機炭素

成分は例えばバイオフィルムや細胞などの生物資源に由来する。

超純水や医薬品製造用水中の総非有機炭素はほとんど大気中の二酸化炭素のみである。ほとんどの医薬品製造工場で、総非有機炭素値は総有機炭素値よりもかなり大きい。他のどのシステムとも同じように、直接紫外線法もまた自身の限界をもっている。

1. 測定幅の限界
  - a. 導電率 20°Cにおいて1センチメートルあたり2マイクロセシメンズ以下 (<2 $\mu$ S/cm)
  - b. 総有機炭素 百万分率以下 (<1ppm)
2. 紫外線酸化の再現性
3. 熱効果
4. 正確度

言及された欠点を避けるため、我々は

1. 熱条件の安定化
2. 放射熱線の増加
3. 試料流動の最適化

によって完全な酸化の達成に焦点を当てた。この目標を達成するために数点の手段と変更による改善が行われる必要があった。全ての提示された変化は以下に示す方法に大きな影響を与えた。

熱条件の安定化

直接紫外線酸化法は温度効果に強く影響される。紫外線光源からのエネルギー移動により、試料温度はセンサー1と2の間で10°Cも上昇する。導電率はこの温度の違いを補正されなければならない。しかしながら、補正は測定の潜在的な誤差の結果による温度と導電率に基づいた概算のみである。我々の研究の結果、反応装置は流出水が対流の流入水を温める熱交換器の上部に設置された。これにより、センサー1と2の間の温度差を0.2°C以下と、最小化することができる。特に低総有機炭素値の試料で、この修正は測定誤差を最小化する。達成結果は以前よりも相当安定で変動性が少ない(図4)。

#### 紫外線酸化中の放熱密度の増加

使用された紫外線光源(水銀低圧バルブ)は極大量のエネルギー放出を行う狭い温度帯を持つ。この最高点は40°Cから50°Cの間である。図5は水銀ランプの範囲概要(185nm-254nm)を示している。

図5より、光源の温度を最適な幅に保つことの重要性は明白である。外部影響因子(外部温度、場所)そして試料水自体(試料温度の変化)は光源温度を最適範囲外へ導くことがある。

熱交換器解決策は2つの導電率センサー間の温度差を0.2°C以下と最小化する。しかし、温度を40°C-50°C間の最適範囲に維持するため、さらなる手段が必要である。図6で見られるような追加加熱カートリッジや試料冷却装置は目標温度42°Cを正確に維持することを可能にした。こうして極大の放熱効率は達成され、最適で均質な酸化という結果となる。

#### 試料の紫外線光源中流動の最適化

前述された手段はすでに装置へかなりの改善をもたらした。最大限のポテンシャルは最適化された試料流動との組み合わせによってのみ発揮される。紫外線光源と試料の古典的デザインは試料が光源の周りを流れるというものである。拡散損失と反射が実際上避けられない。冷却器表面に接しており、放熱密度を減少させる沈殿物の形成は、長期期間の操作中では完全には取り除くことはできない。この副作用は紫外線光源と試料との直接接触の確立のみによって回避可能となる。

図7は新しく設計された紫外線反応装置中の試料の流動挙動を示す。試料は直接光源に沿って流れる。光源の中心より最も離れた距離は8mmであり、試料の層はほんの0.5mmの厚さである。閉ざされた構造であるので拡散損失とオゾン発生は予防される。この最適化は明白な放熱密度の増加をもたらし、試料中にある炭素化合物の完全な酸化、という結果になる。紫外線光源は反応装置容器と単一形を形成している。反応装置は故障の場合取り替えができ、再利用できる。管理はより迅速で簡単である。

温度の安定化と均質で激しい放熱は正確で安定した測定値を得るための基礎である。しかし同等に重要であるのは補正法、すなわち測定値を標準温度で換算する方法である。

## 導電率測定

### 温度補正

安定した温度条件が正確で信頼できる試験結果の基本原則である、しかしながら、補正法も同等に重要である。これは測定された導電率をどのように標準温度換算するかである。共通参照温度への換算は異なった計算式に基づく、しかしながらこれらの公式は絶対ではない。この理由により、SWAN は選択された適用範囲に依存した 2 種の異なった補正法を使用する。

### 二酸化炭素モデル

医薬品の製造用の水には塩分を含まないと定義される。それには有機炭素化合物（総有機炭素）の痕跡と大気中からの溶解した二酸化炭素（総無機炭素）を含むかもしれない。大気中二酸化炭素は総無機炭素の唯一の発生源であるべきである。下記は概数を用いた例である。

- ・センサー1 (COND1) において酸化される前の水の導電率は 42°Cにおいて 0.6 $\mu$ S/cm
- ・センサー2 (COND2) において紫外線酸化後の水の導電率は 42°Cにおいて 0.8  $\mu$  S/cm
- ・二酸化炭素が全く存在しない 42°Cにおける純水の導電率の絶対値は 42°Cにおいておよそ 0.12  $\mu$  S/cm

純水の導電率 (0.12 $\mu$ S/cm) とセンサー1 での導電率 (0.6  $\mu$  S/cm) の間の理論的違いは、この例において 0.48  $\mu$  S/cm となるが、従って二酸化炭素由来でなくてはならない。総無機炭素は導電率と二酸化炭素濃度の間の明白な相関により算出することができる。様々な温度での対応値は装置内に製表され保管される。我々の試料中の有機成分は紫外線光源で二酸化炭素に変換され、センサー2 で酸化後、42°Cにおいて 0.8  $\mu$  S/cm の導電率という結果をもたらす。結果、センサー2 での値はセンサー1 においてよりも高くなる。センサー2、センサー1 の間の導電率の違い (二酸化炭素を形成するための有機炭素の酸化によって導電率を増加させる) は総有機炭素の ppb 単位での計算式に変換される。

$$[\text{導電率 2}] - [\text{導電率 1}] = 0.2\mu\text{S}$$

### 補正

補正は 1ppm 溶液で行われる。結果が目標値の期待値から逸脱している場合、ある種の必要条件が満たされていないか、動作パラメーターが間違っていて調節されていなければ、装置は故障していることになる。この条件下で行われる総無機炭素や総有機炭素の決定は絶対的な方法となる。逸脱の起こりうる範囲は「Installation」メニューで明記され調節はできない。

### 線形補正

この方法は総有機炭素含有量と導電率の間に明確な関連がないときに有意義である。

このような場合は、総有機炭素導電率計 ( $\Lambda$ ) モデルは、関連成分の濃度範囲をカバーする補正溶液を産生することで構成できる。試料の導電率の温度依存性は補正とオンラインモニタリングが異なる温度で行われた場合のみを考慮すればよい。AMI line TOC はオンラインモニタリングだけでなく、42°Cから 43°Cでの補正によっても試料温度を安定させる。逸脱した温度での読み込みが可能ないように  $\Lambda_{in}$  と  $\Lambda_{out}$  における導電率値は 25°Cにおける値に変換される。

一定温度実績は、線形補正により測定幅全域で推定できる。この値は任意で変更できる。

線形モードにおける補正は正確に定義された試料溶液 (スクロース 1ppm) の測定により行う。測定結果に基づき、装置は有効波斜傾を計算し、表示する。経験上、値は 0.15 から 0.3 の範囲内である。

## 医薬品製造への適用

### 測定箇所

近代的な注射用水や純水 (Pure Water; PW) 工場ではほとんどの測定は以下に言及される箇所で行われる。

典型的な医薬品の製造工場内の貯蔵タンク中、蒸留後、循環の入り口と出口、そして、もちろん使用箇所においてである-図 8。

### 機能性点検 - 補完

医薬品工場に備えられた装置は当局の薬局方 (USP643/EP2.2.24) による系統適合度試験 (System Suitability Test; SST) に合格していなくてはならない。薬局方では、試験溶液の仕様は詳細に記載されている。

USP ガイドラインに沿って作られた工場で試験が行われるのならば、その溶液は USP 認定試薬を用いて生成されなくてはならない。極端な希釈により、溶液の貯蔵寿命はほんの数週間に限られる。系統適合度試験のみが実践では総有機炭素測定器を点検できる可能性をもつ。

普及している紫外線光源は直接紫外線酸化の機能で 6 ヶ月の寿命をもつ。全ての光源交換には系統適合度試験が必要であり、年間 2 回の試験が最低限行われることを意味する。多くの技術者は要求された妥当な期間よりも頻繁に、毎月の確認になるとしても系統適合度試験溶液を使用する。これには相当な費用がかかりロジスティックに多くの時間を消費する。

AMI line TOC の自動機能点検はこの定期作業を効率的に簡素化できる。その方法は確立された系統適合度試験に似ている。3 ヶ月間保持できる高濃度溶液 (ショ糖やベンゾキノン)

が使用される。溶液は試験時に統合された蠕動ポンプで試料水によって希釈される。双方の貯蔵された溶液は即座に次々と測定される。結果は、回復の度合いに応じて装置の機能と状態について作成される。装置の基本機能は介入や外部修正なしで容易に証明できる。技術者は定期的にオンラインで装置を調査でき、高価で精密な試験の回数を減らすことができる。

機能的試験は、手動で、またはプログラムで時間的に制御された装置で起動する。使用される溶液は製薬ガイドラインに従わなくてもよいので技術者自身で生産できる。溶液は分析に必要とされる品質に適合する限り、地方の化学製品配給者から購入できる。

#### 簡単なグラブサンプル試験

操作過程での他の利益の一つは装置を使ったグラブサンプル分析の実施可能性である。試料は系統適合度試験試料や機能試験、グラブサンプルのどれであろうと蠕動ポンプによって装置中に汲み上げられる(図 9)。グラブサンプルは簡単に連結され、ボタンを押すことにより、即座に測定可能である。グラブサンプル測定モードが起動している限り、誤警報を避けるため、最終値のアウトポイントのシグナルは保持される。

グラブサンプル測定モードの終了後、装置のシグナルのポイントが解除されてレポートができるようになる前に、一定時間洗浄される。

## 結論

総有機炭素分析器の改善の焦点は 3 つの分野に集約される。

- ・ 温度条件の安定化
- ・ 放熱密度の増加
- ・ 装置中の試料流動の最適化

技術的解決法は直接紫外線酸化の精度と正確さを検証的に改善することを提示する。さらに、医薬品製造企業は、医薬品の開発中に、補正や検証の基準に関する厳しい要求を特に、考慮している。

## 略語

**PW** 精製水

**TC** 総炭素

**TIC** 総無機炭素

**TOC** 総有機炭素

**UPW** 超純水

**WFI** 注射用水

## 定義

**調節 (Adjustment)** : 計測によって一定量の値となるような記載がなされるように測定系で行われる一連の操作

注意 : 測定装置の調節は補正と混同してはいけない。補正は調節に必要なものである。

注意 : 測定装置の調節後、測定装置は普通再補正されなければならない。

**補正 (Calibration)** : ある特定の条件下で行われる操作であり、第一段階として、量的値と、測定基準と関連する測定の不確実性によりもたらされた測定不確実性との関連の確立、第二段階として、ある指標に起因する測定結果を得る際の関連づけを確立するために上述の情報を使用する。

注意 : 補正は測定システムの調節と混同してはならない。度々間違っ自己補正や補正の検証と呼ばれる。

注意 : 度々上記定義中の最初の段階のみが補正であると認識される。

**妥当性 (Validation)** : 常に期待された結果に導くための手順、課程、活動などの文書化された検証行動。

**検証 (Verification)** : 製品やシステムが仕様に合うように、意図する目的に合うように確認する過程。

本文以上



<図表の説明>

図 1 熱分解の模式図

図 2 紫外線過硫酸分解の模式図

図 3 直接紫外線分解の模式図

図 4 熱交換器と反応装置

図 5 低圧水銀灯の強度曲線

図 6 熱交換器の反応装置と加熱カートリッジ

図 7 紫外線反応装置の断面図

図 8 医薬品製造用水の設備例

図 9 総有機炭素分析器