

**关键字**

清洁验证  
制药行业应用  
清洗水技术  
棉签技术  
总有机碳



# 总有机碳分析在制药行业清洁验证中的应用

## 清洁验证

清洁验证是一个需要具有完备证明文件的过程，证明制药行业生产设备的清洁是有效的和一致的。清洁验证策略的发展对于证明过程的有效性是十分必要的(1)。清洁验证策略的必要性已经要求去寻找一个定量的、精确的方法，确定制药生产过程中的污染物或者清洁残渣是否存在。已经证实：TOC 分析仪能够有效并且快速、简便地分析这些潜在的污染物质(2)。

当前有两种清洁验证方法需要采用 TOC 分析：棉签技术和清洗水技术。下面是这两个方法的主要叙述。

## 棉签技术

棉签技术需要一些棉花，聚酯、聚亚安酯或者 Teflon®的棉签，采集制药生产罐内部某些区域的样品。这些区域可以是罐的内壁，也可以是一个称作“试样”的小板（在生产过程中，这个小板悬浮在产品的表面，作为生产用罐清洁和清洗程度的标志物）。棉签放置于要采样的表面，擦拭整个样品表面。擦拭的方向和压力在清洁标准操作规程（SOP）中作了定义。然后萃取这个采样过的棉签。将棉签放入一个装有酸性溶液的小瓶中，然后执行超声波或者离心处理，最后分析此酸性溶液的 TOC 浓度。

也可以通过将棉签放入一个密封的、装有 5%磷酸和 100 克/升过硫酸钠溶液的玻璃安瓿瓶中，之后分析这个棉签浸取液。无机碳形式的二氧化碳被吹扫到环境中，然后密封这个玻璃瓶。玻璃瓶被加热到 100℃并保存指定的时间。最终，打开玻璃瓶，TOC 以二氧化碳的形式被吹出并进行检测。

由于这个步骤的快速和简便，萃取小瓶中的棉签浸取液是最普遍的技术。虽然如此，不论采用哪些步骤，这个过程的关键因素在于采样技术的一致性。

棉签技术存在一些疑问，例如：

- 棉签浸取液是否能够被完全萃取，以提供生产罐清洁度的精确分析呢？
- 这个小板是否能够精确地表达生产罐的清洁度呢？尤其是如果生产罐的材料与小板的材料不同的时候。
- 棉签是否加入了污染呢，换句话说，它们能否作为真正的“空白”呢？
- 棉签擦拭表面的次数是否影响最终的分析结果呢？

即使存在这些疑问，棉签技术具有直接接触表面的优点。而这种接触能够提供比清洗水方法更加准确的污染物的状态。

### **清洗水方法**

这个过程包括：在产品生产之前分析取自设备的清洗水，然后在清洁和清洗了生产设备之后再次分析这个清洗水。比较两次的分析结果以证实设备的清洁度。

这个方法的关注点之一在于：清洗水是否能够从生产设备表面去除污染物；关注点之二在于：采用抓样方式或者在线取样方式测量的清洗水是否能够代表整个清洗过程。虽然如此，清洗水直接含有污染物的概率是很高的。

### **清洁验证中 TOC 分析的缺点**

TOC 分析的关注点之一在于：其是否能够检测所有需要分析的物质。根本在于，TOC 分析仪只能检测碳，这些需要分析的物质必须包含能够检出浓度的碳从而完成分析。

准确的 TOC 分析需要气体和试剂。如果某些实验室不能够方便地得到气体的话，他们需要做一些投资。如果一些实验室不能够制备以及混合化学试剂，而需要购买昂贵的、配制好的试剂的话，这也是需要面临的一个问题。而且，试剂也需要进行验证。

虽然 TOC 分析仪可以很快的掌握而且便于操作，但它毕竟是一台分析仪器，为了操作它，技术人员需要接受必须的操作和维护培训。

### **清洁验证中 TOC 分析的应用领域**

TOC 分析具有检测原材料、生物制品、清洗物质、清洁剂和其它有机污染物等很多应用场合。TOC 的结果是重复的以及定量的，并且不会受到特定物质的干扰。这使 TOC 的结果能够被快速地进行准确无误的验证。

TOC 的分析便于理解和执行。这使操作者的培训时间短，避免了长时间的学习周期，就能使仪器在安装之后很快地提供必要的信息。而且具有大量的文档，使 TOC 的应用能够得到充足的支持。

TOC 的分析相对于其它方法具有极高的分析速度，例如相关酶的免疫吸收剂的化验（ELISA）以及 Lowry 蛋白质的化验(2)。采用当前的技术，TOC 分析能够快速、便捷地运行。现在的仪器制造商已经意识到时间是重要的因素，因此设计他们的产品使其能够提供更加快速的分析时间。分析速度的提高得益于自动进样器和基于计算机的数据处理系统。

### **结论**

通过快速和准确的分析，TOC 分析仪能够检测制药行业生产水中大量的有机污染物。当 TOC 分析尚

未被广泛采用之前，清洁验证只是其应用之一。随着法规条例的不断补充，TOC 分析像其它方法和技术一样，其重要性将不断地提高。虽然如此，需要做更多的研究，使 TOC 的分析在制药行业发挥最大的效率。

### **参考书目**

1. Jenkins, K.M.; Vanderwielen, A.J. “清洁验证：完整的内容”；*制药技术*, 1994 年 4 月。
2. Baffi, R.; Dolch, G.; Garnick, R.; Huang, Y.F.; Mar, B.; Matsuhira, D.; Niepelt, B.; Parra, C.; Stephan, M. *注射药物科技杂志*, 1991 年, 45(1), 13-19。(请参考 OI 分析仪器公司的应用文档#0354)。

Teflon 是 E. I. du Pont De Nemours 公司的注册商标



P.O. Box 9010  
College Station, Texas 77842-9010  
Tel: (979) 690-1711 • FAX: (979) 690-0440 • [www.oico.com](http://www.oico.com)